615.9
В-16
52.8

А.В. ВАЛЬДМАН

НЕЙРО* ФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

03 09 97

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

82
76

А. В. ВАЛЬДМАН

615.9
В-16
1-2-8

НЕЙРО* ФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

805748

Издательство «Медицина»
Ленинградское отделение
1972

УДК 615.783

А. В. Вальдман. *Нейрофармакология наркотических анальгетиков, 1972.*

Монография посвящена механизму действия наркотических анальгетиков. Обобщаются десятилетние экспериментальные исследования автора, посвященные изучению действия анальгетиков на разных уровнях центральной нервной системы. Новым является освещение проблемы с позиции действия анальгетиков на различные функционально-морфологические системы головного и спинного мозга, на отдельные нейроны и морфологические субстраты нервной системы, на различные афферентные системы, на центральную регуляцию физиологических процессов.

В первом разделе монографии рассматривается действие анальгетиков на сегментарные образования, являющиеся первичными субстратами восприятия афферентной импульсации. Представлены данные электрофизиологического изучения действия анальгетиков на нейроны желатинозной формации, участвующие в контроле афферентного входа, на рефлекторные реакции, на процессы взаимодействия афферентных посылок разной модальности.

Во втором разделе представлены материалы о влиянии анальгетиков на проведение возбуждения по специфическим и диффузным афферентным системам, имеющим отношение к возникновению так называемой «первичной» и «вторичной» боли, на одиночные нейроны ретикулярной формации и ее восходящие эффекты, на реактивные потенциалы проекционных и ассоциативных зон коры головного мозга.

Третий раздел обобщает данные по изучению действия анальгетиков на восприятие боли и болевые реакции. Детально анализируется эффект анальгетиков на различные компоненты болевых реакций. Показано значение диэнцефалических и лимбических структур в формировании болевой реакции.

В четвертом разделе приводятся данные об антихолинэстеразных свойствах анальгетиков, их влиянии на обмен катехоламинов. Обсуждается возможное значение этих биохимических сдвигов в некоторых проявлениях действия анальгетиков.

В пятом разделе рассматриваются экспериментальные данные по действию анальгетиков на дыхательный центр: на активность одиночных «первичных» дыхательных нейронов, на различные типы ответных дыхательных реакций, вызванных активацией разных компонентов дыхательного центра, на гуморальные и рефлекторные воздействия в отношении дыхательного центра.

Нейрофизиологические механизмы действия анальгетиков в таком аспекте рассматриваются впервые.

Книга содержит 74 рисунка, 25 таблиц, библиография — 328 названий.

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО
И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
ПРИ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

5-3-1
264-72

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 3

Глава I. Действие анальгетиков на сегментарном уровне
Основные анатомо-физиологические данные об организации путей проведения болевой чувствительности на сегментарном уровне 9
Влияние анальгетиков на соматические рефлекторные реакции сегментарного уровня 19
Влияние анальгетиков на различные типы тормозных реакций сегментарного уровня 33
Влияние анальгетиков на висцеральные и висцеромоторные реакции сегментарного уровня 42
Влияние анальгетиков на электрическую активность различных типов вставочных нейронов 54

Глава II. Действие анальгетиков на надсегментарном уровне 66
Пути проведения «первичной» и «вторичной» боли . . —
Влияние анальгетиков на проведение возбуждения по специфической афферентной системе 73
Влияние анальгетиков на распространение «болевого» возбуждения в супраспинальных структурах 76
Влияние анальгетиков на диффузные афферентные системы 82
Влияние анальгетиков на биоэлектрические процессы мозга 99

Глава III. Действие анальгетиков на интегративные механизмы 110
Основные механизмы и уровни интеграции восприятия боли и болевых реакций . . . . . —
Экспериментальное изучение действия анальгетиков на эмоциональные компоненты болевой реакции 113
Влияние анальгетиков на модулирующие влияния палеокортикального уровня регуляции эмоционального поведения 131
Влияние анальгетиков на условнорефлекторные реакции 141

Глава IV. Анальгетики и медиаторные системы мозга . . 157
Антихолинэстеразные свойства анальгетиков и анальгезия . . . . . —
Влияние на обмен моноаминов и связь с явлениями абстиненции и анальгезией 162

Глава V. Влияние анальгетиков на регуляцию дыхания 171
Влияние анальгетиков на функцию «первичных» дыхательных нейронов . . . . . —
Влияние анальгетиков на эффекты активации «вторичных» дыхательных нейронов 186
Влияние анальгетиков на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией блуждающего нерва 194

Заключение 204

Литература 213

ВВЕДЕНИЕ

Изучение действия морфина производится уже более ста лет. Однако происхождение самой важной стороны фармакологического действия наркотических анальгетиков — обезболивающего эффекта — пока мало понятно. Трудность заключается прежде всего в том, что до сих пор, несмотря на многочисленные поиски, не ясна физиологическая природа боли.

Примерно 70 лет сосуществуют с более или менее равной обоснованностью две противоположные «теории боли». Согласно первой — боль является специфической модальностью, со своими специфическими рецепторными образованиями, путями проведения и центральными аппаратами. Специфическая теория предполагает инвариантную зависимость между силой стимула и ощущением и постоянство качества ощущения (только в виде боли). Однако множество фактов свидетельствует, что, по существу, ни один из методов хирургического вмешательства на разных путях проведения, или предполагаемых субстратах восприятия боли, не гарантирует подавления патологических проявлений боли. Нет количественной зависимости между силой стимула и восприятием боли, огромна роль психологических факторов. Неболевые импульсы могут усиливать или вызывать патологическую боль.

Вторая теория — придает основное значение пространственно-временным соотношениям нервных импульсов. В крайнем своем выражении она предполагает, что все чувствительные окончания в функциональном отношении одинаковы, хотя это противоречит хорошо известному факту различия строения рецепторов. Подчеркивается важная роль нейрональных механизмов суммации для развития патологических форм боли. Придается большое значение системам, осуществляющим контроль афферентного входа, в частности, взаимодействию так называемой «быстрой» и «медленной» системам проведения.

Несомненно, что вопрос об обезболивающем эффекте анальгетиков не может решаться посредством изучения их влияния только на проведение «болевой импульсации» или на «болевые центры», само существование которых весьма гипотетично. Но, независимо от того, какой из этих двух взглядов более обоснован, для нейрофармакологии существенно, что изучение механизма действия анальгетиков должно проводиться как в плане определения их влияния на проведение возбуждения в различных системах афферентных проводников (в первую очередь, имеющих возможное отношение к проведению «болевых» импульсов), так и в плане определения влияния анальгетиков на процессы взаимодействия афферентных сигналов разных модальностей или идущих по разным типам афферентных систем.

Хорошо известно, что при психофизиологическом изучении боли выделяют несколько типов ответных проявлений, различающихся физиологическими механизмами, субстратами своей реализации и субъективно-эмоциональным восприятием. Это — перцепция боли (болевой порог), переносимость боли и реакция на боль.

Первая категория болевого ощущения может быть изучена только у человека, так как ни один из экспериментальных методов изучения боли на животных не дает возможности судить о моменте «восприятия» боли. Тот «порог боли», который доступен для регистрации в эксперименте на животных, всегда отражает, по существу, ответную реакцию на боль, а, следовательно, включает в себя уже и другие категории и механизмы «болевого синдрома». Переносимость боли (адаптация к боли) поддается экспериментальному изучению оперантными методами на животных. Но наиболее существенным проявлением в «болевом синдроме» является так называемая «реакция на боль» — сложный комплекс моторных и вегетативных проявлений, для подавления которого, в основном, и применяются обезболивающие средства.

Психогенные факторы, психосоциальные факторы, эмоциональная настроенность очень заметно влияют на переносимость боли, а следовательно, и на появление более или менее резко выраженной реакции на боль. Болевой порог от этих причин меняется значительно меньше. Известно, что морфин сильнее влияет на переносимость боли (повышая ее), чем на «болевой порог». В феноменоло-

гическом плане это обстоятельство хорошо изучено клинической фармакологией. Но не существует отчетливых экспериментальных данных, где было бы показано в количественном выражении действие анальгетиков на эмоционально-вегетативный синдром «болевой реакции», где зависимость болевой реакции от состояния эмоциональной сферы была бы смоделирована у животного, и на такой модели показана сравнительная эффективность ряда анальгетиков.

В немногих специальных монографиях, посвященных фармакологии морфина и его аналогов (Schaumann, 1957; Reynolds, Randall, 1957) описанию центрального действия анальгетиков уделяется ничтожно мало места, причем о механизме обезболивающего действия не говорится почти ничего. Даже в большом обзоре Wikler (1950), специально посвященном действию анальгетиков на центральную нервную систему, об обезболивающем эффекте и предполагаемых механизмах этого действия, сказано очень лаконично. Это обусловлено тем, что мало экспериментальных исследований посвящено детальному изучению действия анальгетиков на разные структуры и функциональные системы мозга, имеющие прямое или косвенное отношение к развитию их главного фармакологического эффекта — обезболиванию. А если такие наблюдения и проводились, то, как правило, применялись очень большие дозы анальгетиков, намного превышающие обезболивающие, так что полученные факты трудно поставить в прямую связь со специфическим действием этих соединений.

Не только трактовка физиологического содержания «боли», механизмов ее возникновения и уровней ее интеграции, но даже определение понятия — «боль» — встречает немалые затруднения (С. М. Дионесов, 1963). Если определять боль как психическое состояние человека, обусловленное сверхсильным или разрушительным раздражением, то о «боли» и «обезболивании» можно судить только у человека, по его субъективному словесному ответу. В связи с этим возможно сомнение о правомочности экспериментального изучения на животных механизма действия анальгетиков. Но такая постановка вопроса не способствовала бы прогрессу в этой области.

Поскольку боль является вполне конкретным явлением, поскольку она возникает и реализуется при вовлечении определенных нервных структур и

проявляется не только психическим ощущением, но и целым комплексом поведенческих, соматических и вегетативных реакций, постольку и изучение механизма действия анальгетиков в эксперименте на животных является вполне реальной задачей.

Внешние реакции животных, которым наносятся сверхсильные, повреждающие воздействия, совершенно аналогичны тем, которые отмечаются у людей. Все эти ответные проявления (поведенческие, двигательные, вегетативные) могут быть легко зарегистрированы и подвергнуты физиологическому анализу. Только о «психическом компоненте» боли не могут быть получены прямые данные. Однако при решении этой проблемы не следует ограничиваться только констатацией факта уменьшения той или иной ответной реакции, положенной в основу многочисленных методов определения анальгезии, а необходимо пытаться в аналитических экспериментах выяснить принципиальные направления и, по возможности, локализацию воздействия анальгетиков на разных уровнях центральной нервной системы. Для этого вполне обосновано и теоретически оправдано применение косвенных тестов, так как боль не возникает изолированно, без сдвигов функционального состояния других физиологических систем. Поэтому детальное изучение разных сторон нейрофизиологического действия анальгетиков является одним из способов выяснения механизма их действия, при условии, что изучаемый диапазон доз, соответствует анальгетическим.

Настоящая монография обобщает десятилетние экспериментальные исследования автора и его сотрудников, посвященные изучению действия наркотических анальгетиков на разных уровнях центральной нервной системы. В основу этих исследований был положен функционально-морфологический принцип изучения действия нейротропных средств на отдельные нейроны и морфологические субстраты нервной системы, на различные афферентные системы, на центральную регуляцию физиологических процессов.

Продолжая исследования по нейрофармакологии анальгетиков, начатые на кафедре фармакологии I Ленинградского Медицинского института им. акад. И. П. Павлова академиком АМН СССР В. В. Закусовым еще в 1945 г., мы постарались в экспериментах на животных осветить с новых

позиций ряд малоизученных сторон действия анальгетиков на центральную нервную систему.

При изучении механизма обезболивающего действия анальгетиков последовательно анализировалось влияние этих соединений на разные уровни интеграции болевой чувствительности. При этом мы базировались на известных морфологических данных о путях и структурах, связанных с проведением и восприятием болевой чувствительности, а также на физиологических данных о взаимодействии афферентных систем на спинальном и супрасегментарном уровнях.

Известно, что в возникновении самого болевого ощущения и в развитии ответных реакций, связанных с болью, участвуют разные отделы центральной нервной системы. В виде общей схемы можно принять, что формирование болевого ощущения и защитных рефлексов осуществляется «поэтажно».

Сегментарные элементы спинного мозга являются первичными структурами, воспринимающими афферентную импульсацию. На этом уровне происходят процессы взаимодействия между различными видами чувствительности (болевого и неболевого характера, экстеро- и интероцептивной и пр.), реализуются моторные защитные реакции, связанные с болевым раздражением. Отсюда в вышележащие отделы центральной нервной системы восходят пути проведения «боли». На спинальные нейроны ориентированы супраспинальные влияния системы «контроля афферентного входа».

На уровне мозгового ствола, особенно среднего мозга, оканчивается и переключается много волокон диффузных восходящих путей проведения «болевой» чувствительности. В результате вовлечения в возбуждение ряда нервных структур продолговатого мозга, моста, а также подбугорья, возникает целый ряд вегетативных реакций, связанных с ноцицептивным раздражением.

Диэнцефалические структуры имеют (по общепризнанным представлениям) наиболее тесное отношение к интеграции болевого ощущения и формированию «болевых рефлексов». В специфических ядрах переключения, ассоциативных таламических ядрах в интраламинарной системе оканчиваются различные восходящие пути, связанные с проведением болевой чувствительности. Гипоталамические структуры, особенно задний гипоталамус, связаны с реализацией эмоционально-аффективных реакций — с «реакцией на боль».

Высший нео- и палеокортикальный уровень интеграции боли связан с формированием субъективной психической реакции и ощущения, вследствие чего весь комплекс изменений и процессов, происходящих в разных отделах центральной нервной системы, и воспринимается как «боль».

Нейрохимический субстрат действия анальгетиков пока не расшифрован. В настоящей работе приводятся литературные и некоторые собственные данные об антихолинэстеразных свойствах анальгетиков, их влиянии на обмен катехоламинов. Обсуждается возможное значение этих биохимических сдвигов в некоторых проявлениях действия анальгетиков.

Одной из характерных черт действия наркотических анальгетиков на центральную нервную систему является их угнетающее влияние на функцию дыхания. Рассмотрение нейрофизиологических основ этого процесса представляет интерес в связи с общими принципами нейронального действия анальгетиков. Поэтому отдельно рассматриваются наши экспериментальные данные по действию анальгетиков на дыхательный центр: на активность одиночных «первичных» дыхательных нейронов, на различные типы ответных дыхательных реакций, вызванных активацией разных компонентов дыхательного центра, на гуморальные и рефлекторные воздействия в отношении дыхательного центра.

Глава I

ДЕЙСТВИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА СЕГМЕНТАРНОМ УРОВНЕ

ОСНОВНЫЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ПУТЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА СЕГМЕНТАРНОМ УРОВНЕ

Общепризнано, что рецепторными образованиями, воспринимающими боль, являются неинкапсулированные окончания тонких нервных волокон. Такие «болевые» рецепторы обнаружены во всех поверхностных и глубоких структурах, а также во внутренних органах. Воздействие «болевых» факторов физической или химической природы на свободные нервные окончания сопровождается ощущением боли. В роговице глаза, пульпе зуба найдены только неинкапсулированные нервные окончания, поэтому при самых различных по качеству раздражителя воздействиях с этих структур вызывается преимущественно болевое ощущение.

Если бы перцепция боли была бы связана только с вовлечением «болевых» рецепторов, а вся эта модальность ощущения развивалась бы по принципу «стимул-ответ», то изучение проблемы боли и обезболивания не составило бы значительных трудностей. Но на самом деле, даже первичные субстраты восприятия «боли» организованы гораздо сложнее.

Хорошо известно, что ощущение боли может быть вызвано также активацией любых специализированных рецепторов, если раздражение достигает определенной интенсивности. Отчасти это может быть объяснено тем, что тонкие разветвления безмиелиновых волокон (так называемые «тимофеевские волокна») оплетают дифференцированные, инкапсулированные окончания. Биологический смысл такой добавочной иннервации рецепторов состоит в защите от необратимых повреждений при чрезмерно сильном раздражении. Однако, доказано также, что не существует столь строгой дифференцированности рецепторов по модальностям ощущений. Ряд авторов на основании аутоэкспериментов пришли к выводу, что свободные нервные окончания поверхностных слоев кожи могут воспринимать также тактильное раздражение. Стимуляция роговицы глаза во многих случаях вызывает не болевое, а тактильное ощущение. Суммируя результаты подобных исследований Sweet (1959) заключает, что тонкие свободные нервные окончания способны генерировать импульсы, воспринимаемые человеком не только как боль, но и как прикосновение, тепло, холод.

Начиная с сообщений Goldscheider (1894), в большинстве исследований, посвященных изучению боли, подчеркивается, что как для поверхностных, так и для глубоких структур, могут быть выделены два типа болевых ощущений: «первичная» и «вторичная»

боль, различающиеся по времени возникновения и по характеру ощущения.

«Первичная» боль находится на грани с тактильным ощущением, возникает с очень коротким латентным периодом от начала стимула, хорошо локализована и детерминирована по качеству, имеет острый характер, исчезает сразу же с прекращением воздействия. Если болевой стимул продолжается более длительное время, то ощущение угасает. *«Вторичная» боль* возникает со значительным интервалом после стимула, имеет диффузный, плохо локализованный и недетерминированный по качеству характер, не затухает, сохраняется некоторый период после прекращения болевого воздействия, имеет яркую эмоциональную окраску.

Такую детерминацию болевых ощущений связывают с различной организацией рецепторных аппаратов и разной скоростью проведения по нервным стволам разного диаметра.

Считается, что афферентная импульсация от болевых рецепторов, ответственная за возникновение «первичной» боли, распространяется по тонким миелиновым волокнам, относящимся к группе А-гамма, дельта. Электрофизиологический анализ ответных потенциалов, возникающих при стимуляции пульпы зуба, показал, что болевая реакция возникает при появлении биопотенциалов в аксонах с диаметром 1,5—6 *мк*, т. е. в А-гамма волокнах со скоростью проведения около 30 *м/сек* и в А-дельта волокнах, со скоростью проведения 15—20 *м/сек* (Brookhart, Livingston, Haugen.) Аналогичные данные были получены относительно распространения возбуждения по висцерорецептивным нервам (чревный нерв). Импульсация при повреждающих воздействиях, вызывающих начальную болевую реакцию, распространяется по тонким миелиновым волокнам А-гамма, дельта группы (Amassian, 1951).

Возникновение «вторичной» боли связывают с распространением возбуждения по тонким безмякотным волокнам группы С, с диаметром 1—2 *мк* и скоростью проведения 0,6—2 *м/сек* (Zotterman, 1933). Активация С-волокон происходит при более сильных повреждающих воздействиях. Показано, что при стимуляции кожного нерва у человека первое болевое ощущение возникает при активации А-дельта-эпсилон группы афферентных проводников, а для возбуждения С-волокон интенсивность раздражения должна быть повышена в пять раз (Heinbecker, Bishop, O'Leary, 1933).

Представление о двух субстратах проведения «боли» встретило возражение (Sinclair, 1955; Sweet, 1959, и др.) при более тщательном анализе этого явления, в связи с невозможностью прецизионного разделения наносимого воздействия на проводники А и С-групп и большой субъективностью, лежащей в основе разделения боли на «раннюю — позднюю» или «первичную — вторичную». Корреляция между калибром волокон и модальностью ощущения не подтвердилась. Доказано, что повреждающие стимулы активируют лишь незначительную часть тонких миелинизированных проводников. Кроме того, эти волокна проводят не только «боль»,

но и связаны с проведением ощущений других модальностей. С-волокна также не являются исключительно проводниками болевой чувствительности. По представлениям Weddell и соавторов (1948), два типа болевых ощущений могут быть скорее связаны с различием центральных механизмов их возникновения, чем с особенностями периферических проводников. Тем не менее, обилие экспериментальных данных физиологического и психологического плана, свидетельствующих о существовании двух типов болевых ощущений, разделяемых по времени возникновения и субъективной окраске, заставляет относиться к этим данным со вниманием, особенно при изучении обезболивающих средств (анальгетики, анестетики), способных, как известно, вызывать диссоциацию болевых и тактильных ощущений.

Первичной структурой центральной нервной системы на пути проведения «болевых» сигналов, является задний рог спинного мозга. При входе в спинной мозг, корешковые волокна делятся на восходящую и нисходящую ветви, образующие краевую зону Лиссауэра, от которой на всем протяжении отходят коллатерали, пронизывающие в горизонтальном направлении расположенную в основании заднего рога пластинку желатинозной формации. Дендриты клеток желатинозной формации ветвятся в вертикальном направлении. Дорсальная часть дерматома представлена в латеральной части желатинозной субстанции, а вентральная — в медиальной (Szentagothai, Kiss, 1949).

Как считает Е. К. Сепп (1949), в процессе филогенеза позвоночных, еще на ранних этапах развития, происходит разделение двух видов чувствительности: общей и раздельной (дискриминационной), их афферентные системы различаются как по функции, так и морфологически. Общая чувствительность кожи воспринимается специальными афферентными нейронами, центральные отростки которых при входе в спинной мозг располагаются латерально, а пути дискриминационной чувствительности (отдельные чувствительные окончания кожи, мышечные веретена, нервные окончания на сухожилиях) — медиально.

При вступлении афферентных проводников в спинной мозг, в зависимости от калибра волокон, происходит их перегруппировка: более толстые миелиновые располагаются медиально, а немиелиновые — латерально. Распространено представление, высказанное Ranson (1915), что в латеральном пучке проходит основная масса афферентных проводников как соматических, так и висцеральных, связанных с болевой чувствительностью. Перерезка латерального пучка устраняет болевые рефлексы у кошки, а перерезка медиального — не затрагивает их (Ranson, Billingsley, 1916).

Однако по более поздним данным (Earle, 1952; Szentagothai, 1964), латеральная часть тракта Лиссауэра не связана с путями проведения болевой чувствительности, а составляет проприоспинальную систему нейронов желатинозной формации, по которой проходят более длинные аксоны, осуществляющие интерсегментарные связи мелких нейронов желатинозной субстанции (рис. 1).

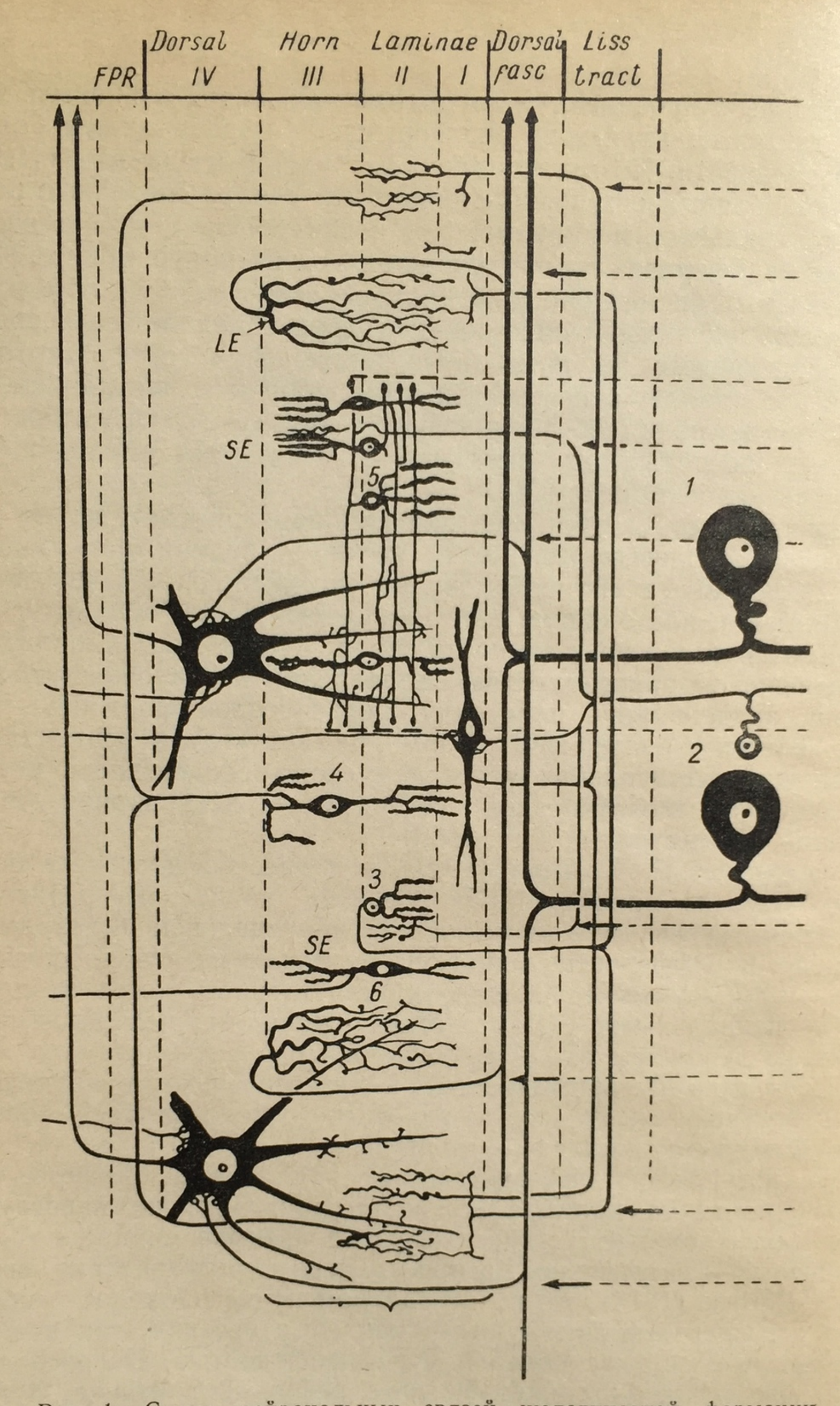


Рис. 1. Схема нейрональных связей желатинозной формации (по Szentagothai, 1964).

1 — толстые и *2* — тонкие кожные афферентные волокна; *3* — нейрон желатинозной формации, отдающий аксон в латеральную часть тракта Лиссауэра (Liss tract); *4* — крупные нейроны желатинозной формации, отдающие аксоны в fasciculus proprius lateralis (*FPR*); *5* — нейроны желатинозной формации, контактирующие с дендритами клеток *IV* слоя; *6* — нейроны, отдающие аксон через заднюю комиссуру в контралатеральную желатинозную формацию; *LE* — широко разветвленные и *SE* — мелкие концевые образования; *I—II—III—IV* — цитоархитектонические слои заднего рога.

В медиальной части проходят аксоны более тонких первичных сенсорных волокон, отдающие коллатерали в зону желатинозной формации.

На основании гистологического изучения желатинозной формации Pearson (1952) предположил, что часть волокон задних корешков оканчивается на мелких клетках желатинозной формации заднего рога, являющихся как бы вставочными нейронами на пути распространения возбуждения к более центрально расположенным крупным клеткам собственного ядра задних рогов, и что по такому пути идет распространение «вторичной» боли. Более толстые афферентные проводники, пронизывающие желатинозную формацию без перерыва и непосредственно оканчивающиеся на перикорнуальных клетках или в собственном ядре задних рогов, могут быть субстратом ответственным за появление «первичной» боли.

Последующее детальное изучение желатинозной формации (Г. П. Жукова, 1958; Szentagothai, 1964; Ralston, 1965; Petras, 1968) внесло существенные дополнения в первоначальную схему.

Желатинозная формация представляет собою пластинку мелких клеток, расположенных в дорсальных отделах задних рогов (II и III слои, по Rexed, 1954). Ее нейроны очень широко взаимодействуют между собою как в горизонтальном, так и вертикальном направлениях, а также с другими уровнями желатинозной формации. Это — своеобразно организованная система нейронов заднего рога, получающая приток афферентных импульсов как от тонких волокон с дорсальной поверхности, так и коллатералей более толстых миелиновых волокон первичных сенсорных нейронов, которые поворачивая обратно от центральной части заднего рога в желатинозную формацию, заканчиваются там широкими разветвлениями.

На рис. 2 представлено полусхематическое изображение организации дорсальной части заднего рога, включающей I—II—III—IV цитоархитектонические слои. Толстые кожные афферентные волокна от дорсальной (*1*) и вентральной (1^1) части дерматома образуют за счет своих коллатералей широко разветвленные окончания (*LE*) в желатинозной формации и синаптические бляшки на крупных нейронах IV слоя. Тонкие кожные афферентные волокна (*2*) входят в медиальную часть тракта Лиссауэра (*LT*) и образуют небольшие концевые разветвления (*SE*) на клетках желатинозной формации и аксо-соматические синапсы на больших маргинальных клетках I слоя. Часть клеток желатинозной формации (*3*, *4*) посылает свой аксон в латеральный проприоспинальный пучок (fasciculus proprius lateralis), откуда коллатерали аксонов снова входят в желатинозную субстанцию, образуя концевые разветвления (*SE*). Клетки желатинозной формации (*5*) также направляют свои аксоны в продольные спинальные системы и образуют синапсы с разветвлениями дендритов крупных нейронов IV слоя. Аксоны отдельных нейронов (*6*) переходят по задней комиссуре в контралатеральную область желатинозной формации.

Таким образом, желатинозная формация получает обильную афферентацию, имеет массу интрацентральных связей, но не обнаруживает какого-либо отчетливого переключения аксонов на

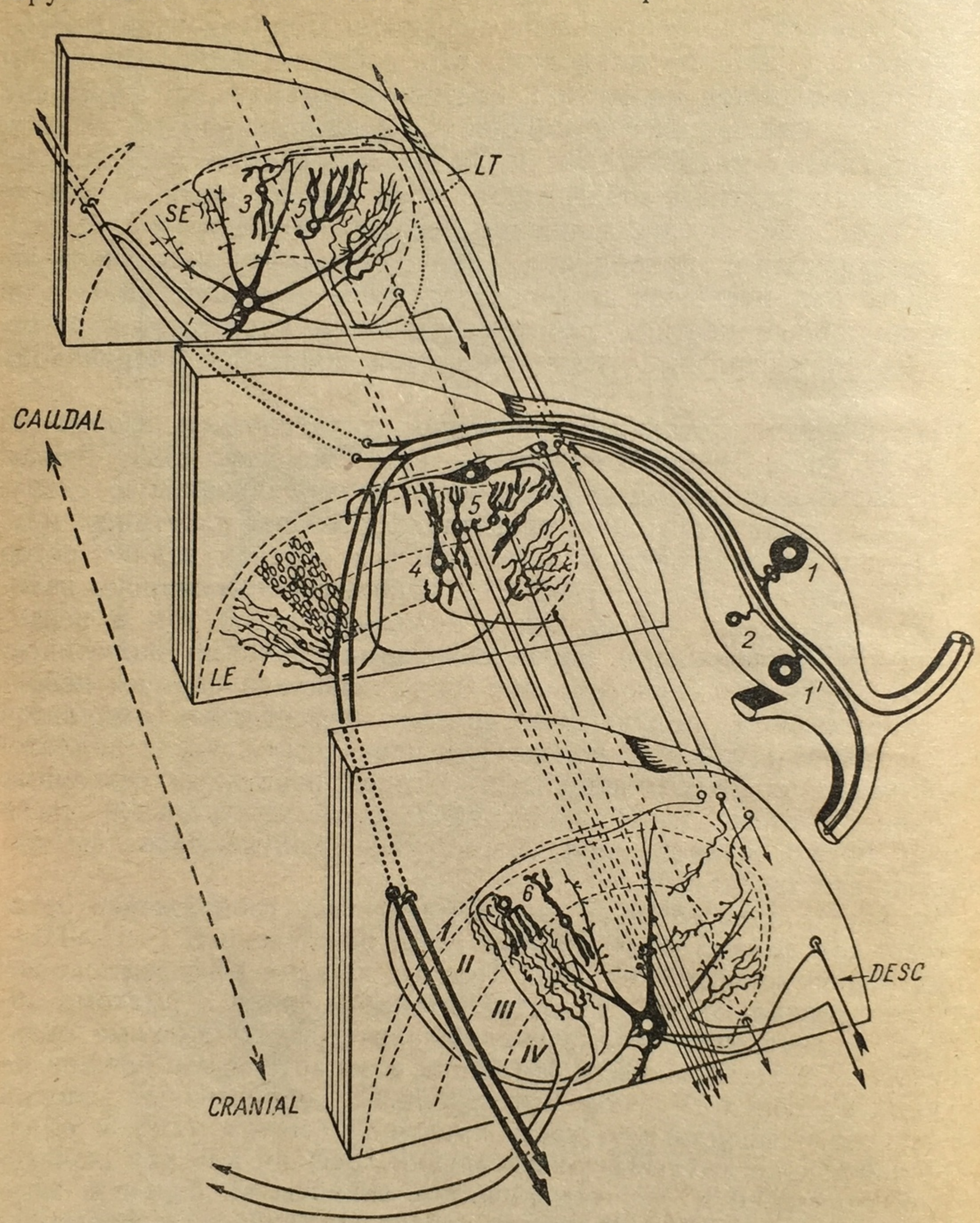


Рис. 2. Полусхематическое изображение организации дорсальной части заднего рога (по Szentagothai, 1964).
Объяснения в тексте.

другие субстраты сегментарного уровня. В связи с таким типом организации желатинозной формации Szentagothai высказывает сомнение в принадлежности этой структуры к восприятию и проведению «болевых» импульсов.

Однако желатинозная формация безусловно играет существенную роль в регуляции афферентного притока, так как она получает коллатерали от большинства сенсорных волокон; дендриты соседних клеточных слоев промежуточной части заднего рога (IV, V слои) широко ветвятся в желатинозной формации; и даже на афферентные пути толстых миелиновых волокон, проходящих через дорсальную часть заднего рога без перерыва, желатинозная формация оказывает модулирующее воздействие (по типу пресинаптического). Поэтому, несмотря на новые данные о строении желатинозной формации, не утратили значения прежние представления о ее роли в формировании и регуляции первичных этапов болевой чувствительности и болевых рефлексов (А. М. Гринштейн, 1946; Е. К. Сепп, 1949; Ranson, 1915) и в проявлении спинального компонента действия анальгетиков (А. В. Вальдман, 1957г, 1958в).

Основными звеньями переключения первичных сенсорных афферентных путей являются примыкающие к желатинозной формации нейроны промежуточной части заднего рога, разделяемые по классификации Rexed (1954) на нейроны IV—V—VI слоев.

Нейроны IV слоя имеют две зоны синаптических контактов: 1) на дендритах, внедряющихся в толщу желатинозной формации, 2) вокруг сомы нейронов. Эти нейроны активируются кожными стимулами разной природы: тактильными, температурными, болевыми (Wall, 1967). Более половины нейронов IV слоя получает информацию как по А, так и по С-волокнам одновременно, однако их разряд при этом различается не только по латентному периоду (так называемые «ранние» и «поздние» разряды), но и по функциональным особенностям. Повторное раздражение С-волокон приводит к возрастанию и увеличению разрядов (феномен «взвинчивания» — Mendell, 1966), что может быть причиной длительной следовой реакции при болевых раздражениях.

Нейроны V слоя также своими мощными дендритами внедряются в желатинозную формацию. Они отвечают на стимулы, активизирующие А-дельта кожные волокна, но с латентным периодом большим, чем нейроны IV слоя (что свидетельствует об опосредованной передаче через IV слой). Эти нейроны разряжаются с минимальным латентным периодом (моносинаптическая связь?) при раздражении так называемой «системы афферентов флексорного рефлекса», связанной с возникновением ноцицептивных рефлекторных реакций. Существенно, что нейроны V слоя отвечают на раздражение висцеральных нервов, на афферентацию, распространяющуюся по волокнам А-гамма, дельта (рис. 3), т. е., в частности, и на ноцицептивную (болевую) афферентацию (Pomeranz, Wall, Weber, 1968; Selzer, Spencer, 1969). На этих нейронах осуществляется, таким образом, взаимодействие висцеральных и кожных афферентов, что может иметь отношение к механизму возникновения феномена «отраженной боли».

Таким образом, нейроны IV и V слоев принимают самое непосредственное участие как в интеграции афферентных сигналов,

в том числе ноцицептивного типа, так и в процессах взаимодействия афферентной импульсации разной модальности и в формировании ответной реакции.

Таким образом, на основании современных знаний об организации заднего рога не могут быть выделены какие-либо специфические пути или отдельные группы нейронов, связанные исключительно с «болевой» чувствительностью. Концепция о локализован-

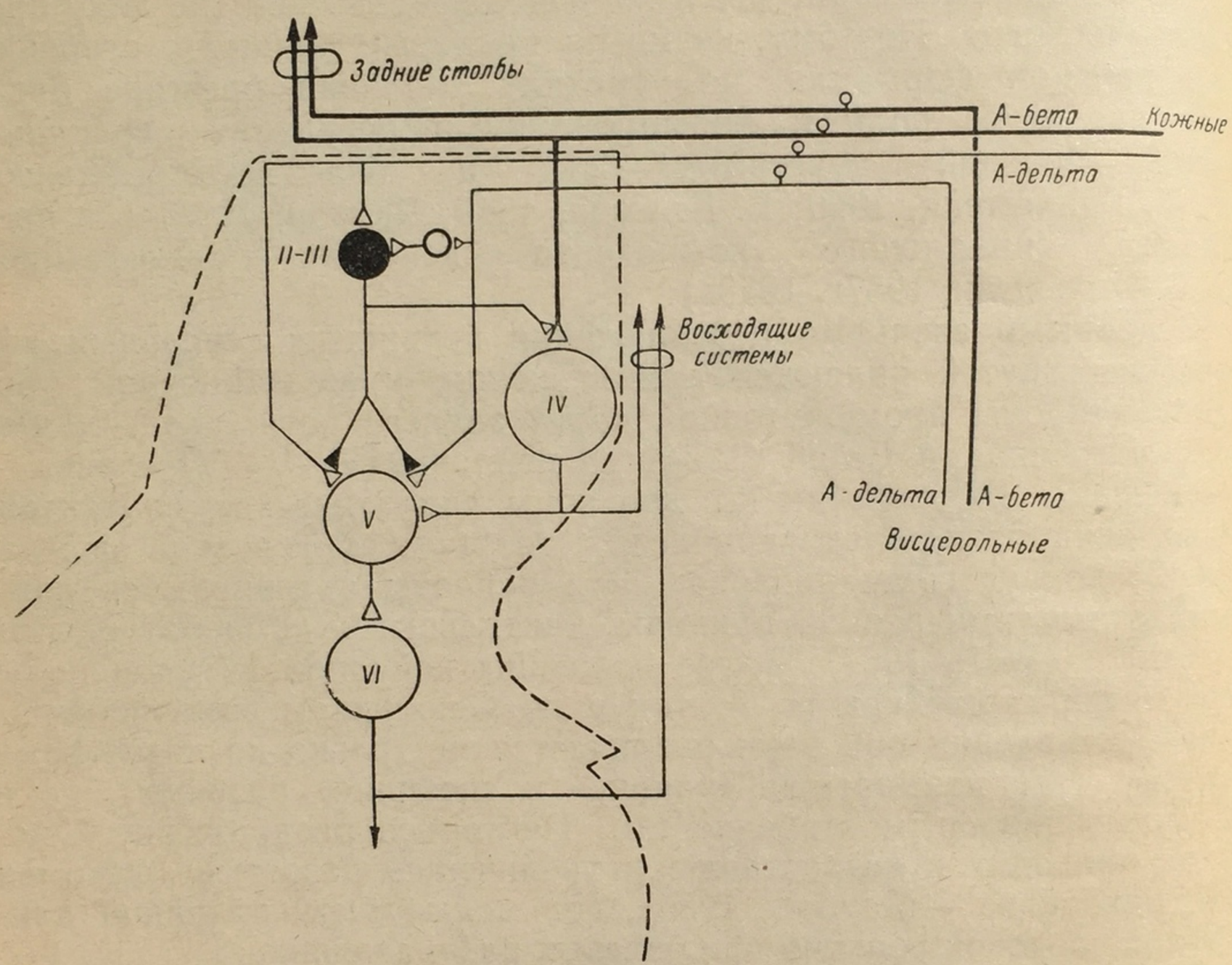


Рис. 3. Схема взаимодействия кожных и висцеральных афферентных систем (по Selzer и Spenser, 1969).

II—III—IV—V—VI — нейроны различных цитоархитектонических слоев. Черным обозначен тормозной нейрон, осуществляющий пресинаптическое торможение. Более толстые (А-бета) афферентные волокна висцеральных нервов не дают синаптических окончаний на нейронах IV слоя. Тонкие волокна (А-дельта) кожных и висцеральных нервов взаимодействуют на нейронах V слоя и своими коллатералями активируют желатинозные нейроны II—III слоев, оказывающих пресинаптическое торможение.

ности проводящих путей спинного мозга, обслуживающих определенные типы сенсорной импульсации, требует существенной ревизии. Уже на спинальном уровне биологическое значение сигналов, поступающих от различных рецепторных полей, обусловлено не столько сепаратными путями проведения афферентации определенной модальности, сколько пространственно-временным соотношением импульсации от различных афферентных каналов. Рассматривая возможные механизмы возникновения боли Livingston (1943) высказал предположение, что патологическая (чрезмерно сильная) афферентная импульсация обусловливает длительную

циркуляцию возбуждения в замкнутых кругах спинальных интернейронов, поэтому всякий, даже неболевой импульс, может генерировать необычную импульсацию, воспринимаемую как боль.

Среди нейрофизиологических механизмов боли важное место занимают процессы взаимодействия афферентных импульсов разной модальности на уровне сегментарного аппарата спинного мозга. Однако эта проблема изучена еще недостаточно. Одним из главенствующих субстратов интрацентрального взаимодействия в заднем роге спинного мозга является желатинозная субстанция, лежащая на пути прохождения афферентных каналов и получающая коллатерали от афферентных волокон всех калибров. В связи с перекрытием рецепторных полей, возбуждение, воспринимаемое на коже в каждой зоне несколькими нейронами, передается в желатинозную пластинку также многими нейронами. Любой афферентный импульс вовлекает в возбуждение, таким образом, сразу большое поле желатинозной формации, что оказывает влияние на мембранный потенциал проходящих афферентных волокон, вызывает длительную деполяризацию разветвлений первичных сенсорных волокон. Это влечет за собою катодический блок проведения или снижение потенциала действия, а следовательно, и эффективности сигнала. Таким путем осуществляется пресинаптический контроль афферентного входа.

Малые клетки желатинозной формации играют роль модулирующей системы на уровне первого синапса афферентных систем спинного мозга. В зависимости от того, какой калибр волокон преимущественно вовлекается в возбуждение, афферентный импульс может не только снижать эффективность аффрентного входа, но и оказывать пресинаптическое облегчение, путем подавления ограничивающих механизмов контроля входа. Пресинаптическая гиперполяризация возникает, в частности, при активации С-волокон. Эффективность раздражения А-волокон на фоне предварительной активации С-волокон резко увеличивается (Mendell, Wall, 1964). Оригинальную гипотетическую теорию механизма боли, базирующуюся на этих фактах и придающую решающее значение системе контроля афферентного входа, предложили Melzack и Wall. По их представлениям, эффект афферентной волны зависит от баланса активности в толстых и тонких афферентных проводниках, от общего числа активированных волокон и частоты проводимых импульсов. Возникновение боли рассматривается как нарушение сбалансированных взаимодействий между различными каналами афферентного входа и механизмами его регуляции. Суть теории иллюстрируется схемой (рис. 4).

Существует два, принципиально отличных, канала поступления афферентации к нейронам промежуточной зоны заднего рога (Т-клетки): по более толстым мякотным (*1*) и тонким безмякотным волокнам (*2*). Синаптическое воздействие в отношении активации Т-клеток в обоих случаях однотипно возбуждающее, но афферентная импульсация, поступающая по волокнам группы А, не только активирует Т-клетки, но и одновременно возбуждает (через

МАССОВАЯ БИБЛИОТЕКА № 167 Советского района

посредство коллатералей) мелкие нейроны желатинозной формации (*S. G.*), которые в свою очередь вызывают пресинаптическую деполяризацию и ограничение афферентного притока. Интенсивное воздействие на рецепторные поля приводит к вовлечению тонких С-волокон, которые угнетают активность нейронов желатинозной формации, уменьшают пресинаптическую деполяризацию разветвлений А-волокон (иначе — вызывают их гиперполяризацию) и, тем самым, способствуют раскрытию «системы входа». Активация Т-клеток запускает «систему действия», формирующую болевую реакцию. Соотношение временной и пространственной суммации импульсации, поступающей по обеим системам афферентного входа, определяет, таким образом, конечную реакцию.

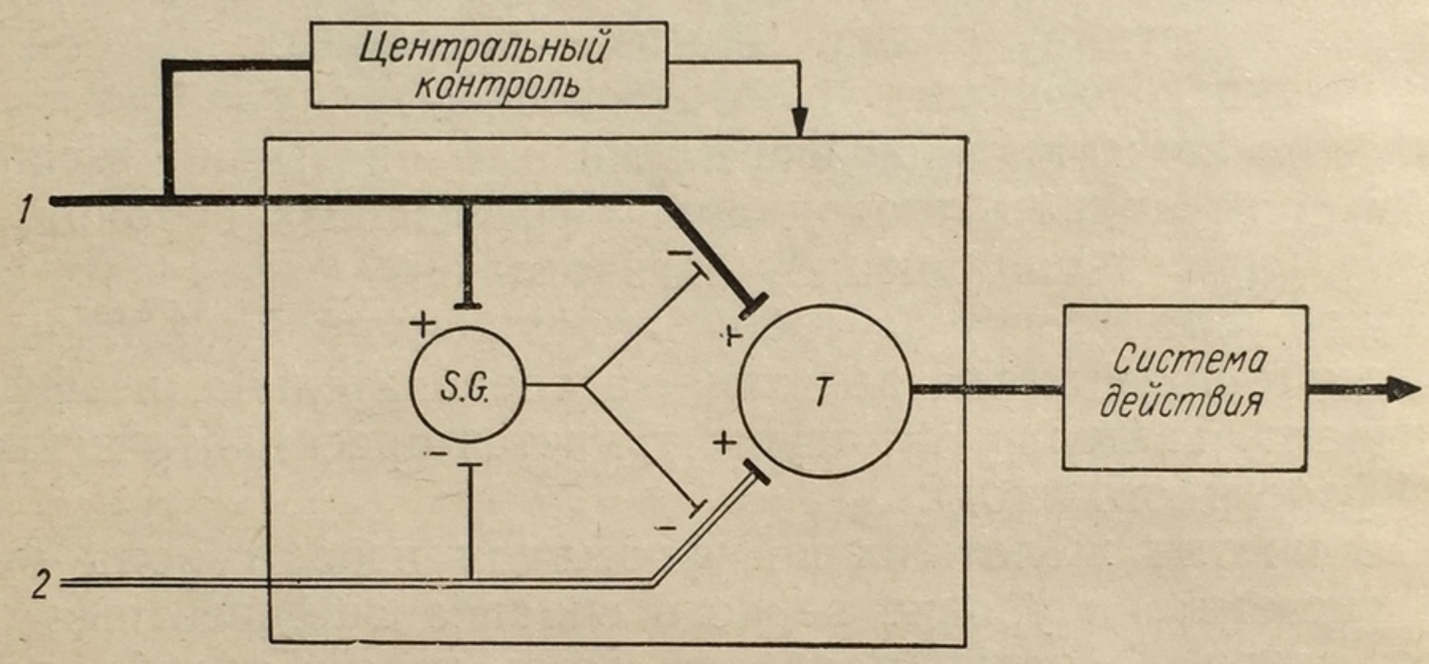


Рис. 4. Схема системы контроля афферентного входа (по Melzak и Wall, 1965).
Объяснения в тексте

Следует, однако, отметить, что в последнее время появились исследования, не подтверждающие данные о гиперполяризации, вызываемой С-волокнами (Manfredi, 1970).

Таким образом, ни анатомические, ни функциональные особенности организации «болевых» путей не позволяют подвергнуть прямому экспериментальному изучению влияния анальгетиков на проведение импульсов с первичных афферентных путей «болевой» чувствительности, поскольку их не существует. Изучение механизма действия анальгетиков на сегментарном уровне должно осуществляться в плане определения направленности их действия на принципиальные нейрональные механизмы и функциональные системы этого уровня.

На основании вышеизложенного следует признать, что при изучении анальгетиков основное внимание должно быть направлено на: эффекты (прямые или косвенные), связанные с активацией С-волокон; нейроны желатинозной формации (унитарная активность, влияние афферентных воздействий); вставочные нейроны заднего рога, являющиеся нейронами переключения афферентных путей; ответные реакции (или биопотенциалы передних корешков), вызванные раздражением волокон разного калибра; моно- и по-

лисинаптические рефлекторные реакции, процессы взаимодействия афферентных каналов разной модальности; процессы переключения афферентных сигналов на восходящие (спино-таламические, спино-ретикулярные и др.) афферентные системы; влияние супраспинальных (нисходящих) систем на афферентные каналы сегментарного уровня.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА СОМАТИЧЕСКИЕ РЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ СЕГМЕНТАРНОГО УРОВНЯ

Как «болевой порог», так и ответная реакция, являющаяся в экспериментах на животных показателем «болевого ощущения», первично связаны с процессами, происходящими на сегментарном уровне: поступлением афферентных импульсов к нейронам задних рогов, интрацентральным взаимодействием афферентации разной модальности, процессом переключения на вторичные нейроны афферентных путей.

Детальное изучение действия анальгетиков на спинальном уровне представляет интерес с разных точек зрения: 1) такие исследования способствуют выяснению возможной роли функциональных изменений спинного мозга в развитии анальгетического эффекта; 2) подобные данные позволяют лучше оценить адекватность методов, применяемых для выявления обезболивающей активности; 3) спинной мозг может быть использован как объект для выяснения общих закономерностей действия фармакологических веществ на нервные центры. Поэтому данные о действии анальгетиков на разные проявления нервных процессов спинального уровня, несомненно могут способствовать пониманию основ их общего нейрофармакологического эффекта.

О способности морфина проявлять свое угнетающее влияние на нервные элементы спинного мозга, вследствие чего подавляется осуществление более сложных рефлекторных реакций, известно из целого ряда экспериментальных работ. На этом основании было сделано заключение о преобладающем влиянии анальгетиков на вставочные нейроны сегментарного уровня (Wikler, 1950). В ряде широко распространенных методов, используемых для изучения действия анальгетических веществ (D'Amour, Smith, 1941; Andrews, Workmann, 1941; Erckoli, Lewis, 1945, и др.), показателем служит та или иная «псевдоболевая» рефлекторная реакция, которая является, по сути дела, спинальным рефлексом, и в той же (или даже большей) мере обнаруживается у спинальных животных. По наблюдениям ряда авторов, морфин и метадон оказывают приблизительно одинаковое воздействие на такие тест-реакции как до, так и после перерезки спинного мозга. Таким образом, спинальный компонент действия анальгетиков проявляется достаточно отчетливо и посредством вышеуказанных методов определения болевой чувствительности у животных изучается, по

существу, влияние анальгетиков на спинальный рефлекс. Однако из этих данных нельзя сделать заключения о том, имеет ли спинальный компонент действия анальгетиков отношение к специфическому обезболивающему действию этих соединений, так как рефлекторные реакции могут возникать при раздражениях такой интенсивности, которая не носит ноцицептивного характера; кроме того, в возбуждение при этом вовлекаются нервные волокна, не связанные с проведением «болевой» чувствительности.

Для того, чтобы в чистом виде выяснить, какое влияние анальгетики оказывают на уровне спинного мозга, эксперименты должны производиться на спинальных животных. При этом, естественно, нельзя судить ни о болевой чувствительности, ни даже о «псевдоболевых рефлексах». Критериями суждения о действии анальгетиков на спинальные механизмы восприятия и проведения болевой чувствительности могут быть только косвенные показатели.

Моносинаптические рефлексы. Одной из излюбленных моделей для изучения действия фармакологических веществ на моносинаптические реакции является коленный рефлекс. Он легко воспроизводится и регистрируется у спинальных животных. Его возникновение обусловлено активацией аннуло-спиральных рецепторов растяжения мышечных веретен, связанных афферентными волокнами типа Iа непосредственно с мотонейронами, иннервирующими ту же мышцу.

Данные разных авторов о действии анальгетиков на коленный рефлекс не совсем однотипны. Luckhardt и Johnson (1927) отмечали постоянное угнетение этого рефлекса у спинальных кошек и собак под влиянием морфина. По данным Houde, Wikler, Irvin (1951) большие дозы морфина и метадона (50—100 *мг/кг*) угнетают коленный рефлекс у хронических спинальных собак, если исходная амплитуда рефлекса была невелика. По данным Salva и Oester (1960), снижение амплитуды коленного рефлекса у спинальных кошек происходит от 7—8 *мг/кг* морфина. Однако большинство исследований (Blume, 1927; Wikler, 1944; Wikler, Frank, 1948; Cook, Bonnycastle, 1953) свидетельствуют об отсутствии угнетающего эффекта морфина и других анальгетиков на коленный рефлекс у спинальных кошек и собак. В отдельных случаях сухожильный рефлекс даже облегчался.

При регистрации коленного рефлекса посредством механографической записи движений конечности (обычным способом), величина ответной экстензии голени зависит от тонуса антагонистических мышц. Незначительное повышение амплитуды коленного рефлекса под влиянием морфина в таких условиях эксперимента может быть обусловлено уменьшением механических препятствий разгибательному движению, вследствие ослабления тонуса флексоров. В более чистой форме эксперимента влияние анальгетиков на коленный рефлекс у спинальных кошек было изучено Н. А. Кругловым (1955, 1959), А. В. Вальдманом (1957г, 1958в), Э. Б. Арушаняном (1962). В опытах использовался метод, при котором изменение тонуса флексоров не могло отражаться

на амплитуде сокращений четырехглавой мышцы. Коленный рефлекс вызывался периодическими ударами по сухожилию четырехглавой мышцы с ритмом 20—30 в минуту посредством электромагнитного ударника.

Морфин (5—20 *мг/кг*), промедол (1—10 *мг/кг*), фенадон (2—3 *мг/кг*) не оказывали существенного влияния на коленный рефлекс. После введения анальгетиков амплитуда коленного рефлекса в ряде опытов несколько снижалась, в других — слегка возрастала, но колебания не превышали ±5—10% от исходной величины. Вместе с тем регулярность ритмически вызываемого коленного рефлекса возрастала. Небольшие изменения амплитуды коленного рефлекса под влиянием анальгетиков не связаны с изменением условий гамма-эфферентного контроля интрафузальных волокон мышечного проприоцептора. По данным Jurna (1965), морфин не влияет на систему гамма-мотонейронов у спинальных кошек и не изменяет ни спонтанного ритма разряда веретен, ни разрядов, активированных растяжением мышцы.

Удар по сухожилию четырехглавой мышцы вызывает активацию не только мышечных веретен (что и дает начало моносинаптическому рефлексу), но и рецепторов сухожилия, расположенных в виде древовидных разветвлений между сухожильными волокнами. Сухожильные проприоцепторы посредством афферентных волокон группы Iв связаны с мотонейронами через вставочные нейроны (дисинаптическая дуга) и оказывают антагонистическое воздействие: расслабляют мышцу, являющуюся источником афферентного притока. Поэтому механографическая регистрация коленного рефлекса не является чистой формой эксперимента по изучению действия нейротропных средств на моносинаптические рефлексы.

Более прямые данные по действию анальгетиков на проведение возбуждения по моносинаптической рефлекторной дуге могут быть получены посредством регистрации биопотенциалов передних корешков при стимуляции афферентных мышечных нервов. По данным Wikler (1945), морфин в дозе 5 *мг/кг* повышает амплитуду моносинаптического пика, а по Corrado и Longo (1961) морфин в дозах больше 5 *мг/кг* угнетает моносинаптические разряды.

Детальное исследование действия морфина на проведение нервного возбуждения в моносинаптической рефлекторной дуге было проведено в нашей лаборатории В. П. Лебедевым (1959, 1961б). У спинальных кошек (перерезка в области первого шейного сегмента) обнажались каудальные отделы спинного мозга, выделялись передние и задние корешки седьмого поясничного сегмента. Полное обездвиживание достигалось повторными введениями диплацина (3—5 *мг/кг*). Задний корешок раздражался стимулами прямоугольной формы. Ответные биопотенциалы регистрировались униполярным отведением от переднего корешка. Для суждения о влиянии морфина на передачу возбуждения по моносинаптической рефлекторной дуге учитывались следующие пока-

затели. ответ на одиночное и ритмическое раздражение, латентный и рефрактерный период одиночного ответа, постактивационное усиление во время и после раздражения.

В большинстве опытов морфин (в дозе 10 *мг/кг*) не оказывал влияния на амплитуду и характер моносинаптического рефлекторного ответа (рис. 5). Иногда наблюдалось отчетливое увеличение потенциала действия. Латентное время моносинаптического

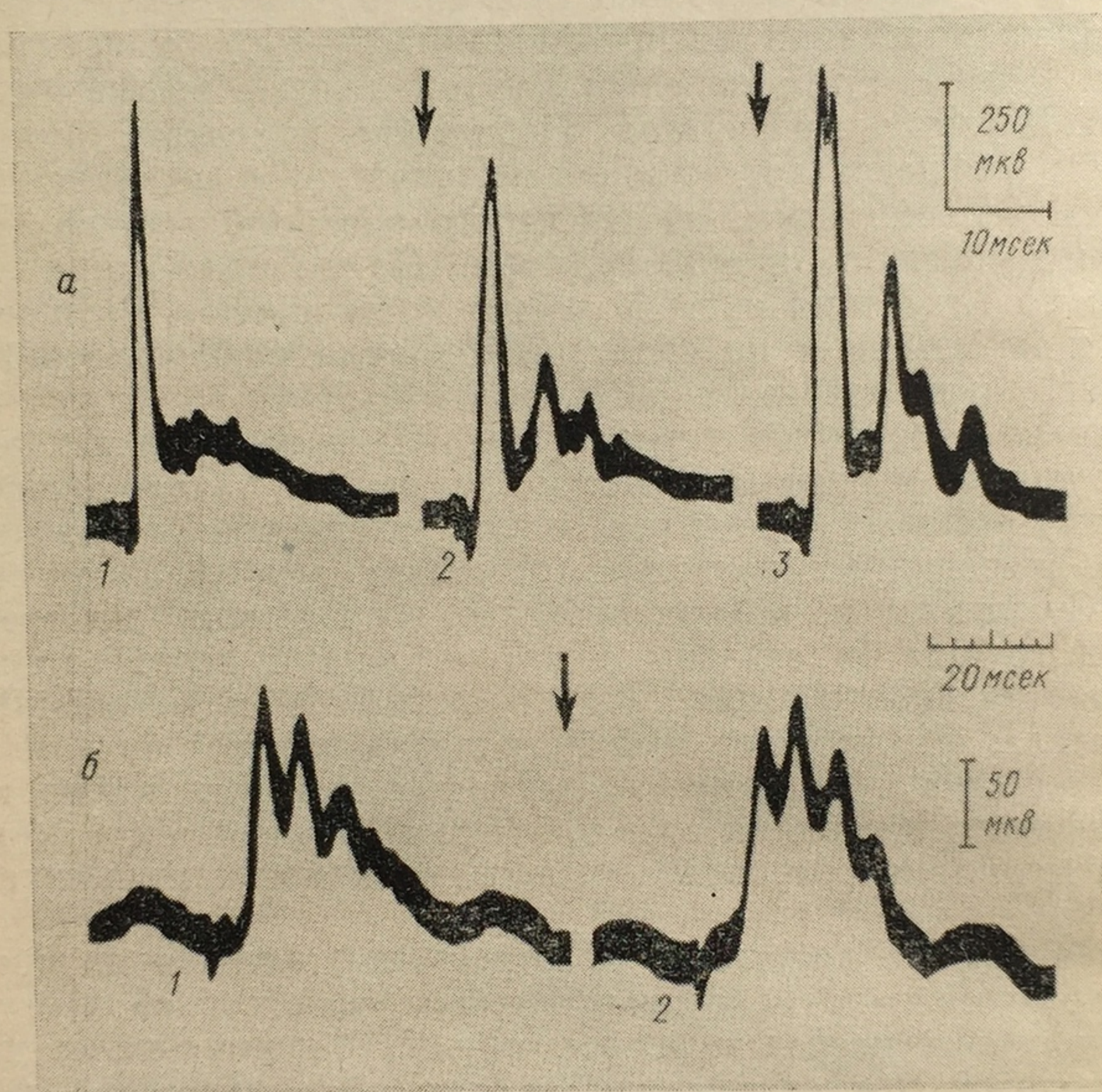


Рис. 5. Влияние морфина на разряды передних корешков и на заднекорешковый рефлекс при стимуляции заднего корешка.

а — разряд передних корешков до (*1*) и после (*2, 3*) последовательного двукратного введения морфина; *б* — рефлекс задних корешков до (*1*) и после (*2*) введения морфина. Стрелками обозначены моменты введения морфина (в дозе 10 *мг/кг*).

рефлекторного ответа (при раздражении задних корешков на расстоянии 2—2,5 *см* от поверхности спинного мозга и отведении от передних корешков на расстоянии 1,5—2 *см*) составляло в среднем 1,92±0,19 *мсек*. После введения морфина заметных изменений латентного периода не наблюдалось.

Рефрактерный период мотонейронов определялся по исчезновению ответа на тестирующий стимул, наносимый на задние корешки с заданным интервалом запаздывания после обусловливающего раздражения. Его величина в различных опытах составляла 1,4—2,5 *мсек*. На фоне действия морфина отчетливых сдвигов про-

должительности рефрактерного периода не происходило, хотя, как и в случае определения латентного периода, отмечались незначительные колебания.

Ввиду того, что морфин не оказывал влияния на рефрактерные ответы мотонейронов при одиночных раздражениях задних корешков, было изучено действие вещества на моносинаптические потенциалы, вызванные раздражением с частотой 150—200 *имп/сек*. После введения морфина характер ответов на ритмическую стимуляцию обычно не менялся, причем трансформация ритма импульсов возникала в те же сроки (рис. 6, *а*, *б*). На фоне действия морфина не происходило сдвигов в амплитуде рефлекторных разрядов ни в первые, ни в последующие секунды непрерывного тетанического раздражения. Постактивационное облегчение моносинаптических ответов наблюдалось в том случае, если тестирующий стимул наносился на задние корешки через 2—4 *мсек* после обусловливающего раздражения. Морфин в дозе 10 *мк/кг* не изменял это постактивационное облегчение. Оставалась неизменной и посттетаническая потенциация, которая определялась одиночными пробными стимулами на 10, 20, 40, 60-й и 90-й секундах после десятисекундного раздражения с частотой 200 *имп/сек* (рис. 6, *в*).

Таким образом, даже в сравнительно больших дозах (10—20 *мг/кг*) морфин не вызывал существенного изменения показателей проведения возбуждения по моносинаптической рефлекторной дуге (латентный период, рефрактерная фаза, амплитуда разряда).

Однако, если моносинаптические разряды в переднем корешке вызываются одиночным раздражением афферентных нервов (икроножного, малоберцового), то большие дозы морфина (15—20 *мг/кг*) и промедола (10—15 *мг/кг*) подавляют их. Моносинаптические пики в ответ на раздражение заднего корешка в тех же условиях эксперимента при этом либо не изменялись, либо несколько возрастали (Э. Б. Арушанян, В. П. Лебедев, 1964).

Н. А. Круглов (1964), используя в качестве показателя подпорогового возбуждения в мотонейронах степень облегчения тестирующего стимула, наносимого на пучок волокон заднего корешка после подпорогового одиночного раздражения другой части того же корешка, показал, что морфин в дозе 5 *мг/кг* не изменяет характер моносинаптического облегчения.

Все эти данные позволяют считать, что скорость возникновения и длительность возбуждения мотонейронов, а также число подпорогово возбужденных мотонейронов остаются на исходном уровне и, следовательно, морфин не влияет на постсинаптические процессы в моносинаптической рефлекторной дуге. Очевидно, морфин не влияет также и на пресинаптическую часть моносинаптической рефлекторной дуги, поскольку он не изменяет ни условий пресинаптического проведения, вызванного высокочастотной тетанизацией, ни облегчения пресинаптической активности, проявляющейся постактивационным облегчением.

Полисинаптические рефлексы. Данные разных авторов в отношении влияния ряда анальгетиков на такие реакции, как флексор-

ный, перекрестный экстензорный и филиппсоновский рефлексы, центральная часть которых состоит из трех и более нейронов, совершенно однотипны (Н. А. Круглов, 1955; Blume, 1927; Wikler,

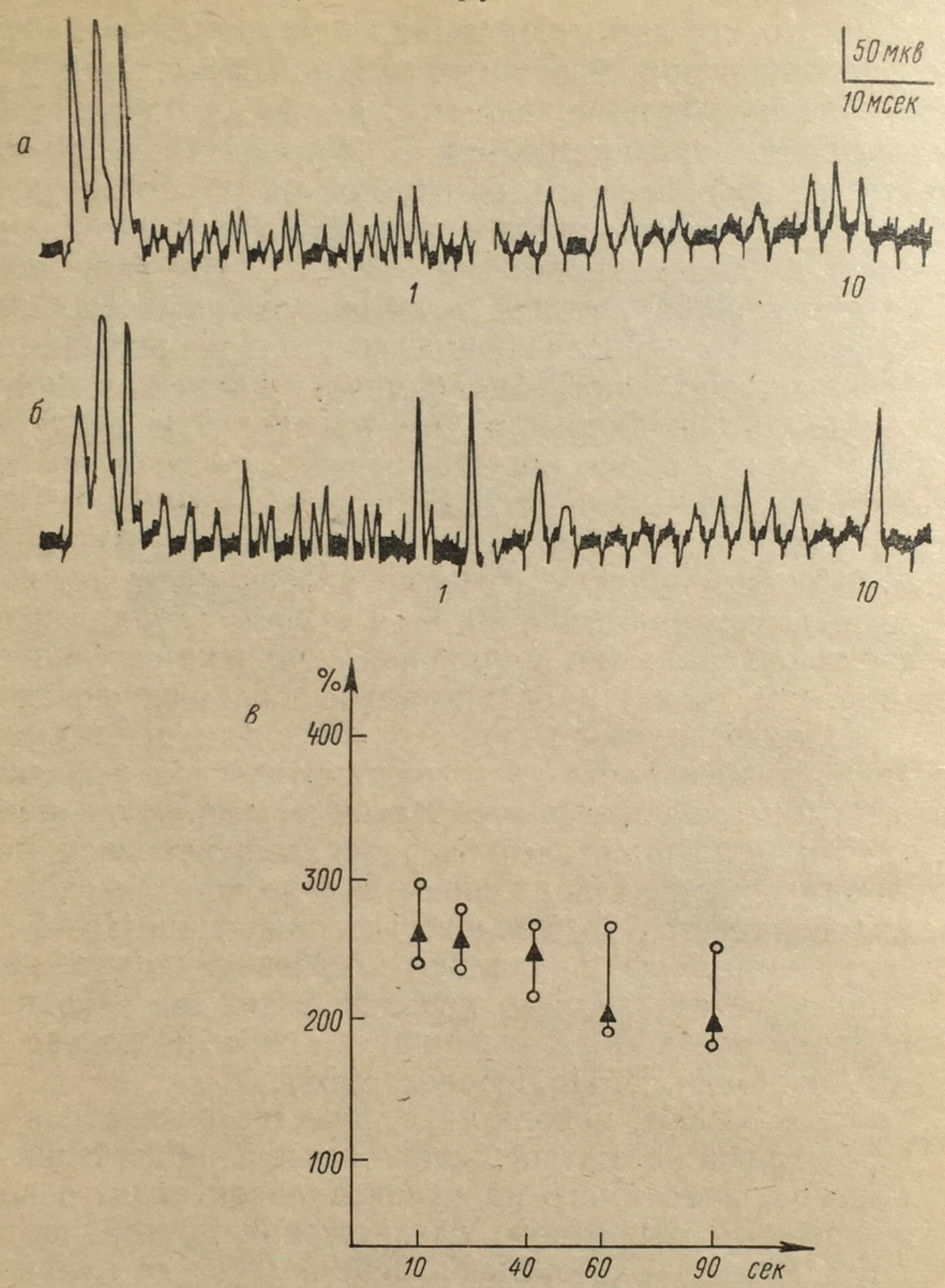


Рис. 6. Влияние морфина на разряды переднего корешка при тетаническом раздражении заднего корешка и посттетаническую потенциацию моносинаптических потенциалов.

а — разряды передних корешков на 1-й и 10-й секундах при раздражении задних корешков с частотой 200 *имп/сек*; *б* — соответственно то же после введения морфина в дозе 10 *мг/кг*; *в* — относительная величина посттетанической потенциации в различные сроки после тетанизации задних корешков с частотой 200 *имп/сек* в течение 10 секунд. По оси абсцисс — время после тетанизации, по оси ординат — увеличение амплитуды моносинаптического разряда по отношению к прететаническому уровню (в %). Обозначения: кружочек — пределы колебаний исходных величин потенциации, треугольник — потенциация после введения морфина в дозе 10 *мг/кг*.

1944; Wikler, Frank, 1948; Houde, Wikler, Irvin, 1951; Cook, Bonnycastle, 1953; Martin et al., 1964; McClane, Martin, 1967, и др.). У спинальных кошек и собак как в условиях острого, так и хро-

нического опыта морфин, метадон и другие анальгетики угнетают или полностью подавляют эти рефлекторные реакции. Степень угнетающего действия пропорциональна дозе препарата и обратно пропорциональна интенсивности афферентной стимуляции. Эффективные дозы (по разным экспериментальным данным) колеблются довольно значительно, что во многом обусловлено особенностями методики наблюдения.

В табл. 1 представлены данные из работы Cook и Bonnycastle (1953) о сравнительной эффективности действия ряда анальгетиков на ноцицептивный флексорный рефлекс (стимуляция n. popliteus — регистрация сокращения m. tibialis anterior) у спинальных кошек. Авторы отмечают, что наиболее вариабельный эффект наблюдается в случае применения морфина: рефлекс может облег-

ТАБЛИЦА 1

Сравнительное действие ряда анальгетиков на флексорный рефлекс у спинальных кошек

Препарат	Характер действия	Минимальная эффективная доза (*мг/кг*)
Метадон	Угнетение	0,05
Гептазон	»	0,05
Меперидин	»	10,0
Морфин	»	0,2
»	Облегчение	0,05
Дилаудид	Угнетение	0,1
»	Облегчение	6,0
Кодеин	»	1,0

чаться при использовании малых доз и угнетаться — от больших доз.

Соотношение между степенью угнетения флексорного рефлекса у хронических спинальных собак, длительностью действия и дозой морфина, по данным Martin et al. (1964), представлено на рис. 7. Этот метод, по мнению авторов, является очень чувствительным индикатором выяснения специфического действия анальгетиков и способом сравнительного определения их активности.

Не только флексорный рефлекс, но и другие рефлекторные реакции, которые используются в экспериментах в качестве тест-реакций для определения анальгетической потенции, угнетаются анальгетиками у спинальных животных. Так, хвостовая реакция крыс при термическом раздражении кожи хвоста (tail-flick), лежащая в основе метода D'Amour, Smith (1941), угнетается морфином и метадоном как до, так и после перерезки спинного мозга (Irvin et al., 1951), однако эффективная доза в последнем случае несколько выше. Herr, Nyiri, Venulet (1952), изучая влияние анальгетиков на интактных, децеребрированных и спинальных

крысах методом D'Amour, Smith, обнаружили, что в первом случае для подавления ответной реакции требуется 4 *мг/кг* морфина, во втором — 8 *мг/кг* и в третьем — 20 *мг/кг*. Однако в этих опытах не учитывалось, что у спинальных животных происходит значительное облегчение рефлекторной реакции. Скрытый период у спинальных животных сокращается на 50%, а амплитуда двигательного ответа возрастает, поэтому условия для проявления действия морфина в этих случаях не были равноценными.

Сходная рефлекторная реакция у собак — сокращение большой кожной мышцы — в ответ на термическое или механическое

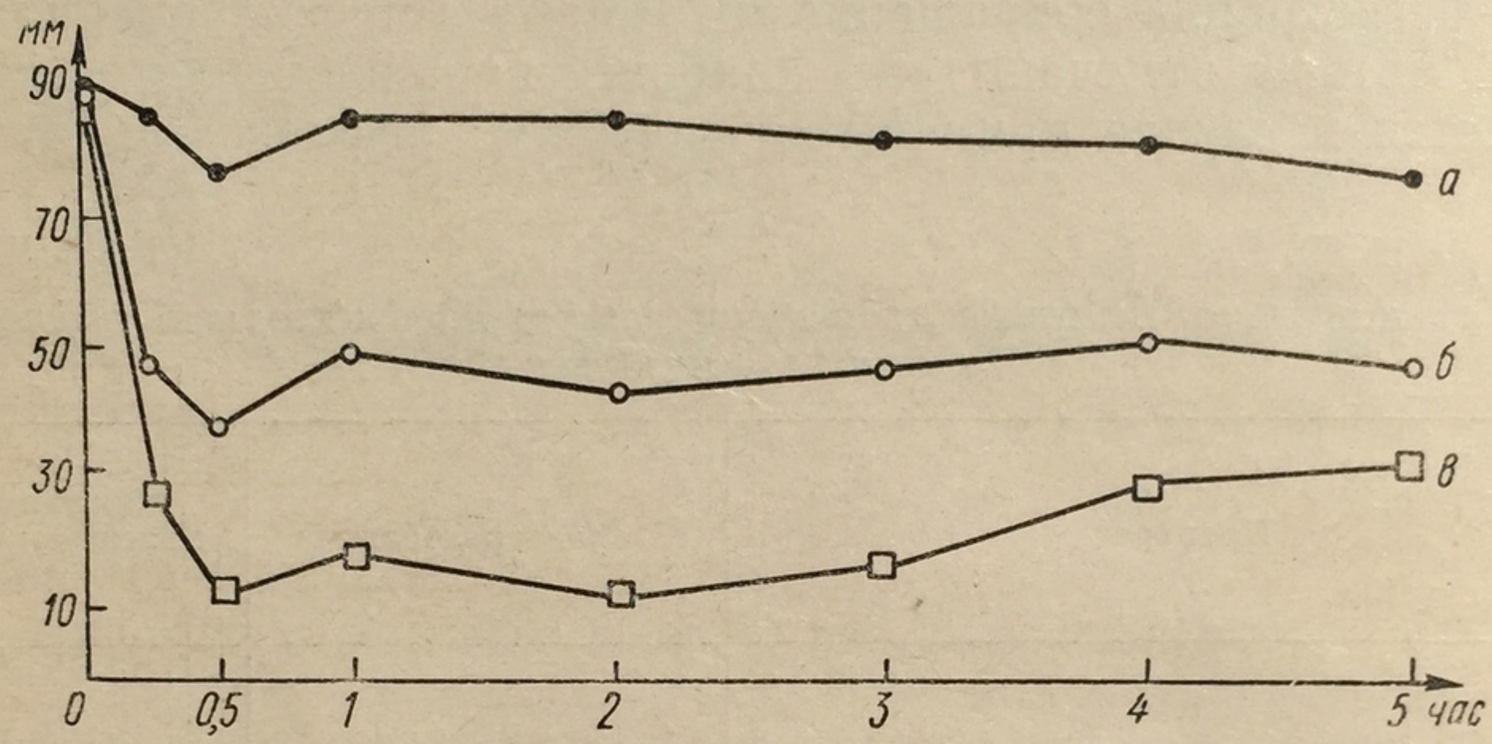


Рис. 7. Влияние морфина на амплитуду ипсилатерального флексорного рефлекса у хронических спинальных собак (по Martin et al., 1964).

а — физиологический раствор; *б, в* — морфин в дозе 0,25 и 0,5 *мг/кг*. По оси абсцисс — время в часах; по оси ординат — амплитуда рефлекса в миллиметрах; каждая точка — средняя величина шести определений на 6 собаках.

раздражение кожи (skin-twitch), лежащая в основе метода Andrews, Workmann (1941), угнетается анальгетиками как у собак с интактной нервной системой, так и у хронических спинальных животных (Houde, Wikler, 1951; Irvin et al., 1951).

Влияние анальгетиков на проявления полисинаптической активности рефлекторных центров спинного мозга изучалось рядом авторов. Одна из первых работ в этой области выполнена Wikler, (1945). Морфин и метадон (5 *мг/кг*) угнетали полисинаптические разряды переднего корешка спинального препарата кошки в ответ на стимуляцию афферентных нервов (кожных, мышечных). В больших дозах (15 *мг/кг*) морфин проявлял вторую фазу своего действия: увеличивал полисинаптические разряды при угнетении моносинаптических. Аналогичные данные по угнетению полисинаптических разрядов позднее описаны Ogiu et al., (1955), Takagi et al., (1955). Однако Libert, Alberts, Perryman (1960), В. П. Лебедев (1961б) показали, что полисинаптический разряд переднего корешка в ответ на стимуляцию заднего не подавляется даже очень большими дозами морфина (20—26 *мг/кг*).

При анализе данных, содержащих противоположные заключения о характере действия анальгетиков на потенциалы переднего корешка, можно отметить, что морфин подавляет полисинаптические разряды в тех случаях, когда раздражению подвергаются периферические нервы, и не оказывает влияния при раздражении задних корешков. Э. Б. Арушаняном (1962) в нашей лаборатории было сопоставлено действие анальгетиков на полисинаптические разряды переднего корешка, вызванные поочередной стимуляцией как афферентных нервов, так и дорсальных корешков. На рис. 8 представлен результат одного из опытов. Морфин и промедол (10 *мг/кг*) не только не ослабляли, но даже усиливали полисинаптические потенциалы, возникающие в ответ на супрамакси-

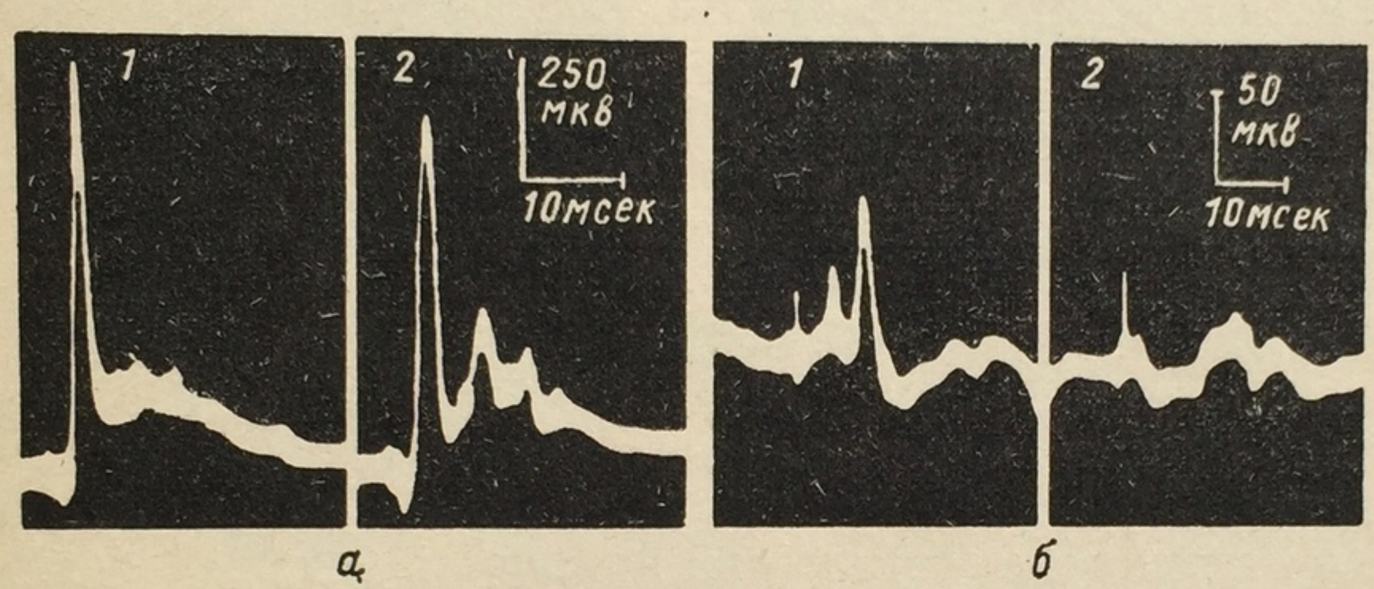


Рис. 8. Влияние морфина на потенциалы передних корешков при раздражении задних корешков (*а*) и малоберцового (*б*) нерва.

1 — норма; *2* — через 10 минут после введения морфина (10 *мг/кг*).

мальное раздражение задних корешков. Полисинаптический разряд в ответ на стимуляцию афферентного нерва подавлялся. Обнаружен также отчетливый параллелизм между интенсивностью раздражения и эффективностью угнетающего действия анальгетиков: чем больше сила тока приближалась к пороговой, тем существеннее угнетался полисинаптический разряд.

Такого рода факты свидетельствуют об избирательности действия анальгетиков на функцию отдельных вставочных нейронов.

При супрамаксимальной стимуляции заднего корешка создаются условия, с одной стороны, для обширной конвергенции афферентной импульсации на одних и тех же вставочных нейронах, вследствие чего значительно труднее выявить нарушение их функции под воздействием депримирующих агентов. С другой стороны, избирательное действие анальгетиков может маскироваться тем, что удельный вес нейронов, активность которых подавлена, невелик в сравнении с остальной массой вставочных нейронов, вовлеченных в возбуждение. Необходимо также принять во внимание, что морфин способен ослаблять или устранять развитие процессов торможения в сегментарном аппарате спинного мозга. Поскольку раздражение заднего корешка, несомненно, сопровождается стимуляцией афферентных волокон, несущих антагонисти-

ческие влияния, можно предположить, что ослабление последних морфином может маскировать происходящее при этом угнетение некоторых вставочных нейронов. О том, что и при стимуляции заднего корешка происходит подавление активности части вставочных нейронов, свидетельствуют данные Н. А. Круглова (1964) об угнетении морфином (5 *мг/кг*) полисинаптического компонента облегчения мотонейронов.

По данным Lloyd (1943), при стимуляции кожного нерва и заднего корешка рефлекторные разряды в переднем корешке имеют качественные различия. При стимуляции кожного нерва возбуждаются афферентные волокна как II, так и III групп и ответный потенциал содержит два компонента с различным латентным периодом. Стимуляция дорсального корешка возбуждает волокна I группы и в ответном потенциале (помимо моносинаптических пиков, соответствующих экстензорной и флексорной двухнейронным рефлекторным дугам) выявляется полисинаптический разряд, главным образом образованный активностью II группы афферентных волокон.

Известно, что различают два типа флексорного рефлекса: низко- и высокопороговый (Lloyd, 1943, 1960). Первый возникает при стимуляции кожи или кожных нервов такой интенсивностью, когда вовлекаются волокна II группы. В передних корешках при этом регистрируется полисинаптический потенциал без последовательных разрядов и от мышцы отводится групповая активность, соответствующая характеру сокращения (по типу inconspicuous twich).

При более интенсивной стимуляции, когда вовлекаются волокна III группы (дельта), помимо первоначального полисинаптического потенциала, при отведении от переднего корешка или двигательного нерва регистрируется длительное последствие. Сокращение конечности имеет организованный (withdrawal) характер. По своему физиологическому содержанию этот тип флексорного рефлекса является ноцицептивной реакцией.

В свете этих физиологических представлений могут быть проанализированы ранее опубликованные данные Н. А. Круглова (1955) о действии анальгетиков на флексорный рефлекс у спинальных (люмбальных) кошек. На рис. 9 воспроизведены две иллюстрации из его работы. Морфин в дозах 2—3 *мг/кг*, а также другие анальгетики (текодин, промедол, фенадон) угнетают следовое возбуждение центров флексорного рефлекса. Это проявляется подавлением следовых биопотенциалов полусухожильной мышцы в ответ на одиночное раздражение кожной ветви малоберцового нерва, без изменения первых компонентов мышечного сокращения, соответствующих раздражению. Как видно при механографической записи сокращения полусухожильной мышцы, морфин, не изменяя начальных компонентов, резко укорачивает длительность сокращения (см. рис. 9, *б*). Следовательно, данные Н. А. Круглова можно интерпретировать в том плане, что анальгетики резко подавляют тот вид флексорного рефлекса, который связан с процессами последействия в центральной части дуги, обусловлен во-

влечением III группы нервных волокон и имеет ноцицептивный характер.

Низкопороговый флексорный рефлекс значительно устойчивее и подавляется только большими дозами анальгетиков. Однако оба типа флексорного рефлекса относятся к полисинаптическим. В этом свете, несколько упрощенные представления о подавлении

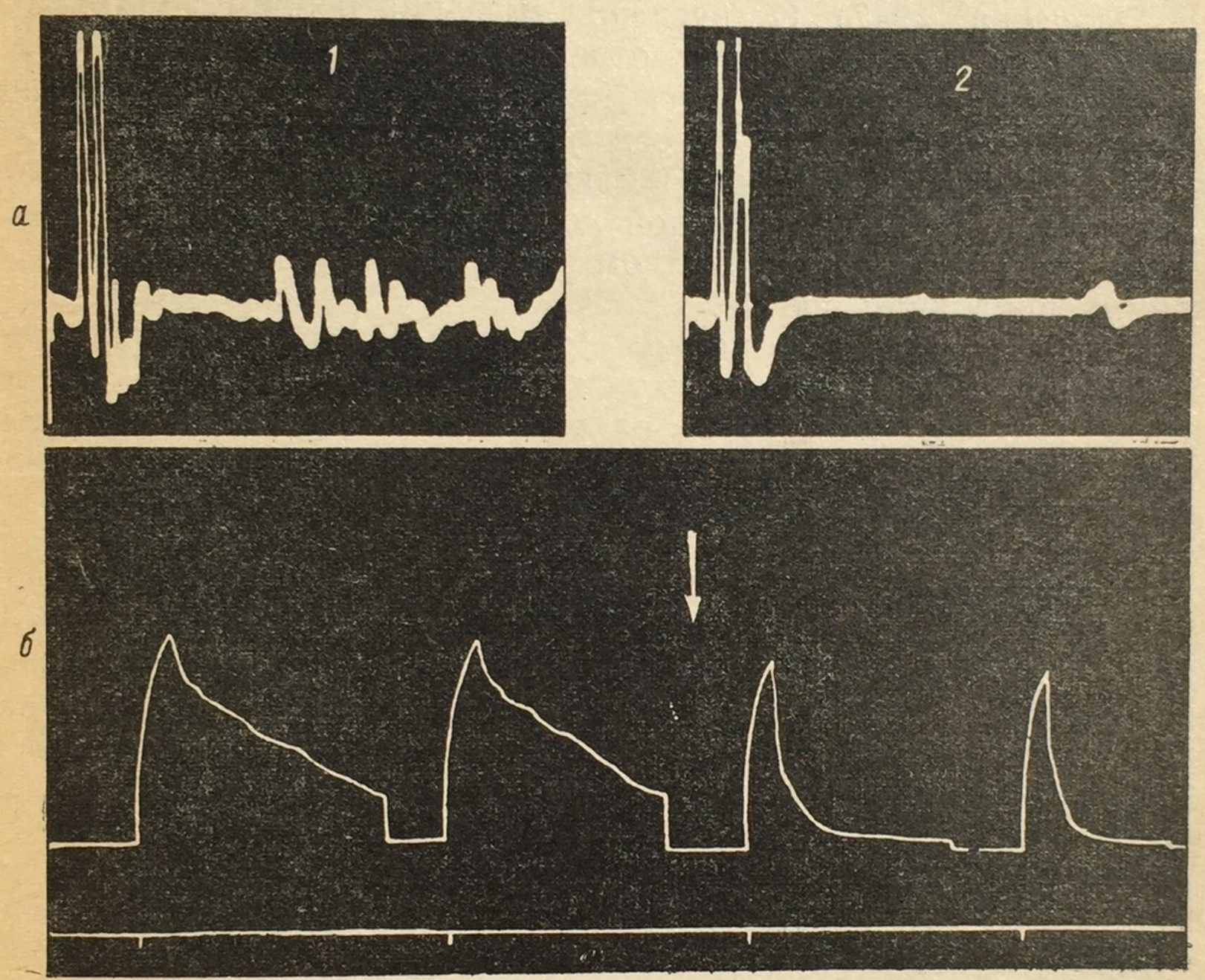


Рис. 9. Угнетение следового возбуждения под влиянием морфина (по Н. А. Круглову, 1955).

а — ответные биопотенциалы полусухожильной мышцы при одиночном раздражении кожной ветви малоберцового нерва до (*1*) и после (*2*) введения морфина (2 *мг/кг*); *б* — сокращение полусухожильной мышцы при кратковременном раздражении (8 стимулов в ритме 25 *имп/сек* — отмечено точкой) до и после введения (стрелка) морфина (2 *мг/кг*).

анальгетиками полисинаптических разрядов, вследствие угнетения вставочных нейронов (Wikler, 1950), требуют уточнения и конкретизации. Следует отметить, что перекрестный экстензорный рывок морфин облегчает (Wikler, Frank, 1948), хотя дуга этого рефлекса также содержит вставочные нейроны.

Таким образом, влияние морфина ориентировано не на вставочные нейроны вообще, а на вставочные нейроны определенной функциональной принадлежности, вовлекаемые, в частности, при ноцицептивной стимуляции, связанной с активацией III группы афферентных волокон.

Интрацентральные процессы. До известной степени о состоянии координационных процессов в рефлекторном акте можно судить по скорости проведения возбуждения в нервном центре или *центральном времени проведения*. Этим показателем широко пользуются для оценки действия нейротропных средств. Анальгетики вызывают увеличение скрытого периода полисинаптического сгибательного рефлекса, определяемого у кроликов по методу В. В. Закусова (1947). От введения морфина и промедола в дозе 2—3 *мг/кг* латентный период ответа возрастал на 10—15 *мсек* (А. В. Вальдман, 1958б). Сдвиги латентного периода рефлекторной реакции обусловлены изменением условий центрального проведения. Однако, поскольку такие наблюдения были выполнены на животных с интактной центральной нервной системой, они не могут служить прямым доказательством проявления действия анальгетиков на спинальном уровне.

Определяя латентный период появления рефлекторных ответных биопотенциалов в полусухожильной мышце в ответ на стимуляцию малоберцового нерва на люмбальных препаратах кошек, Н. А. Круглов (1955, 1957а) имел возможность в чистом виде определить действие ряда анальгетических веществ на центральную часть рефлекторной дуги сгибательного рефлекса. По его данным, морфин, текодин, промедол (1—3 *кг/кг*) и фенадон (0,25 *мг/кг*) вызывают возрастание латентного времени появления ответных биопотенциалов на 0,5—1,5 *мсек*. Максимальное увеличение реакции на 4—5 *мсек* происходит от 3—5 *мг/кг* морфина, текодина, промедола. Дальнейшее увеличение дозы анальгетиков не сопровождается дополнительным увеличением скрытого периода.

При стимуляции кожного нерва (n. peroneus) активируются афферентные волокна группы III и частично II. При усилении интенсивности раздражителя латентный период ответа сокращается за счет вовлечения более коротких путей центрального проведения (Lloyd, 1943), но даже при активации волокон группы II сверхпороговыми стимулами латентный период больше, чем это требуется для проведения по трехнейронной рефлекторной дуге. Ответный разряд в мышечном нерве может иметь вторичный пик, что свидетельствует о вторичном вовлечении мотонейронов через иные пути центрального проведения. А для системы «вход-выход» в дуге полисинаптического рефлекса важно учитывать не только амплитуду пиков, но и их временное соотношение. Это особенно существенно в случае регистрации эффекторных процессов мышц-сгибателей, что и производилось в опытах Н. А. Круглова.

При отведении от всей массы полусухожильной мышцы (когда отводящие электроды расположены на большом расстоянии) ответный потенциал отражает суммарную биоэлектрическую активность большого числа мышечных волокон. Восходящая фаза интегрального потенциала вовсе не синхронна с первыми пиковыми потенциалами переднего корешка или мышечного нерва. Поэтому изменения латентного периода, которые регистрировал Н. А. Круг-

лов, обусловлены не столько истинными сдвигами времени проведения в центральной части дуги флекторного рефлекса, сколько изменением соотношения между разными компонентами ответных биопотенциалов и, очевидно, в первую очередь блокированием вторичных разрядов мотонейронов (обусловленных вовлечением полисинаптических путей), способствующих более синхронному, а следовательно, и более быстрому возбуждению мышечных волокон.

Отсутствие дальнейшего удлинения латентного периода (даже при значительном увеличении дозы анальгетиков) свидетельствует об устойчивости низкопороговой компоненты флексорного рефлекса, т. е. ответа, обусловленного вовлечением афферентных волокон II группы. По данным Н. А. Круглова (1955), морфин даже в дозе 80 *мг/кг* не подавлял полностью ответных биопотенциалов полусухожильной мышцы в ответ на максимальное раздражение кожной ветви малоберцового нерва.

Лабильность. Одним из широко распространенных физиологических приемов для оценки передаточной функции нервного субстрата или полисинаптической системы нейронов является определение соотношения параметров раздражения на «входе» с ответными реакциями на «выходе». Такой прием в свое время был предложен Н. Е. Введенским (1892) для оценки физиологической подвижности (лабильности) нервных структур. По отношению к нервным центрам наиболее обычным способом суждения о величине лабильности являлось измерение рефрактерной фазы, хронаксии и, значительно реже, прямое определение максимально воспроизводимого ритма. Однако в последнем случае обычно не учитывается, что показатель сильно изменяется в течение раздражения. Понятие лабильности шире понятия максимального ритма, поэтому возможны такие частичные изменения, которые могут и не отражаться на максимальном ритме.

При физиологическом и фармакологическом изучении деятельности центральной нервной системы было обнаружено (А. В. Вальдман, 1956, 1957а, б), что посредством измерения максимально воспроизводимого ритма не удается получить четких характеристик лабильности нервных структур. Было предложено определять лабильность нервного субстрата не только по максимально воспроизводимому ритму, но и по времени, в течение которого эта структура способна воспроизводить заданную частоту раздражения (как в полном соответствии, так и в трансформированном ритме) до полного развития пессимальной реакции (А. В. Вальдман, 1956, 1957*а*, *б*; А. В. Вальдман, А. И. Шаповалов, Э. Б. Аршанян, 1962). Чем выше частота стимуляции, тем скорее развивается пессимальная реакция (или прекращается генерация ответных биопотенциалов). Этим способом, следовательно, определяется также функциональная устойчивость нервного субстрата.

Такой метод определения действия анальгетиков на функциональную подвижность центров сгибателей на люмбальных препаратах кошки был использован Н. А. Кругловым (1957 *а*, *б*).

Раздражению подвергалась кожная ветвь малоберцового нерва, отведение производилось либо от мышечной ветви малоберцового нерва, либо от полусухожильной мышцы. Было установлено, что морфин (2,5—5 *мг/кг*), текодин (2—4 *мг/кг*), промедол (1—4 *мг/кг*) и фенадон (0,5—1 *мг/кг*) вызывают снижение лабильности рефлекторных центров флексоров, увеличивая скорость развития пессимальной реакции, сдвигая диапазон воспроизводимых ритмов в сторону меньших частот.

В экспериментах Н. А. Круглова совершенно отчетливо выявилось, что в первые 0,2—0,3 секунды на фоне анальгетиков не происходит сдвигов воспроизведения даже более высоких ритмов (60—80 *имп/сек*). Однако в течение дальнейшей стимуляции уменьшается амплитуда ответных биопотенциалов, высоковольтные пики чередуются с низкоамплитудными разрядами, которые могут быть синхронны ритму стимуляции.

Известно, что уже одиночный импульс изменяет функциональное состояние синапса. В условиях ритмической стимуляции эти функциональные изменения приобретают гораздо более выраженный характер, поэтому при оценке лабильности нервных структур следует учитывать не только интервал между потенциалами действия, но и весь цикл биоэлектрических изменений, характеризующий ответ нейрона на афферентные стимулы. При таком подходе к понятию лабильности можно согласовать имеющиеся в литературе противоречия между данными о способности вставочных нейронов генерировать высокочастотные разряды и широко распространенным положением о низкой лабильности вставочных нейронов.

Изучая механизм возникновения пессимального торможения Н. Е. Введенского в мотонейронах при их полисинаптической активации, А. И. Шаповалов (1963) установил, что уменьшение потенциалов действия является следствием катодической депрессии, так как гиперполяризация нейрона снижает степень пессимального торможения. По его предположению, аналогичный механизм развивается и во вставочных нейронах при их ритмическом раздражении.

Wickelgren (1967) при изучении способности вставочных нейронов отвечать на повторные серии стимулов высокого ритма отметила депрессию ответов флексорных мотонейронов, связанную с привыканием (habituation) во вставочных нейронах. Привыкание развивается только в части вставочных нейронов, лежащих в IV—V слоях заднего рога. Они имеют более высокий латентный период разрядов, что свидетельствует о наличии дополнительных синаптических переключений между ними и первичными афферентами. Феномен привыкания не связан с пресинаптическим торможением и может быть обусловлен либо уменьшением выделения активного медиатора, либо повышением тормозных процессов.

Облегчение развития пессимального торможения под влиянием анальгетиков может иметь различные механизмы. Но какого бы

взгляда не придерживаться, следует заключить, что анальгетики усиливают развитие торможения только в части вставочных нейронов. При ритмическом раздражении прежде всего уменьшается амплитуда разряда, что обусловлено выпадением из активности значительной части, но не всех флексорных мотонейронов.

В естественных условиях роль нейрона в функциональной системе определяется той импульсной активностью, которая представляет собою результат интеграции всех синаптических влияний, приходящих к нейрону из большого числа источников, и отражает функциональную организацию его синаптического аппарата. Однако эффективность различных синаптических полей в условиях ритмической стимуляции меняется по-разному.

Отсутствие постсинаптической реакции на повторные стимулы наблюдается при активации некоторых промежуточных нейронов спинного мозга, синаптические поля которых не способны к длительному электрогенезу и пропускают только относительно редкие частоты.

Нет никаких прямых экспериментальных данных, которые позволяли бы высказать определенные предположения о локализации действия анальгетиков в рассмотренных феноменах. Однако очевидно, что анальгетики изменяют эффективность синаптической активации, во всяком случае, у части вставочных нейронов.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ ТОРМОЗНЫХ РЕАКЦИЙ СЕГМЕНТАРНОГО УРОВНЯ

Торможение на уровне спинного мозга может суммироваться в различных нервных структурах, но, в конечном итоге, дело сводится либо к подавлению передачи нервных импульсов с афферентных путей к мотонейронам, либо к нарушению возникновения возбуждения в самих мотонейронах. В силу того, что физиологические свойства моно- и полисинаптических рефлексов отличаются друг от друга, то и различные случаи их торможения будут рассмотрены порознь.

Торможение моносинаптических рефлексов через дисинаптические пути. К числу наиболее простых по своей морфологической природе тормозных реакций относится *прямое торможение*, которое развивается в мотонейронах мышц-антагонистов при активации афферентных волокон группы Iа, которые начинаются от аннуло-спиральных окончаний. Мышечные афференты группы Iа возбуждают двигательные клетки мышц-синергистов моносинаптически, в то время как тормозные влияния в отношении мотонейронов мышц-антагонистов переключаются дисинаптически, при непременном участии специализированного вставочного нейрона (рис. 10, *а*). Эта клетка несет сугубо ограниченную, тормозную функцию. Под влиянием тормозного залпа импульсов, производимого специализированным вставочным нейроном, изменяется ион-

ная проницаемость субсинаптических тормозных зон мембраны мотонейронов, развивается гиперполяризация постсинаптической мембраны (она регистрируется как тормозный постсинаптический потенциал — ТПСП), что затрудняет генерацию спайковых разрядов в мотонейроне в ответ на ортодромную импульсацию (Экклс, 1959).

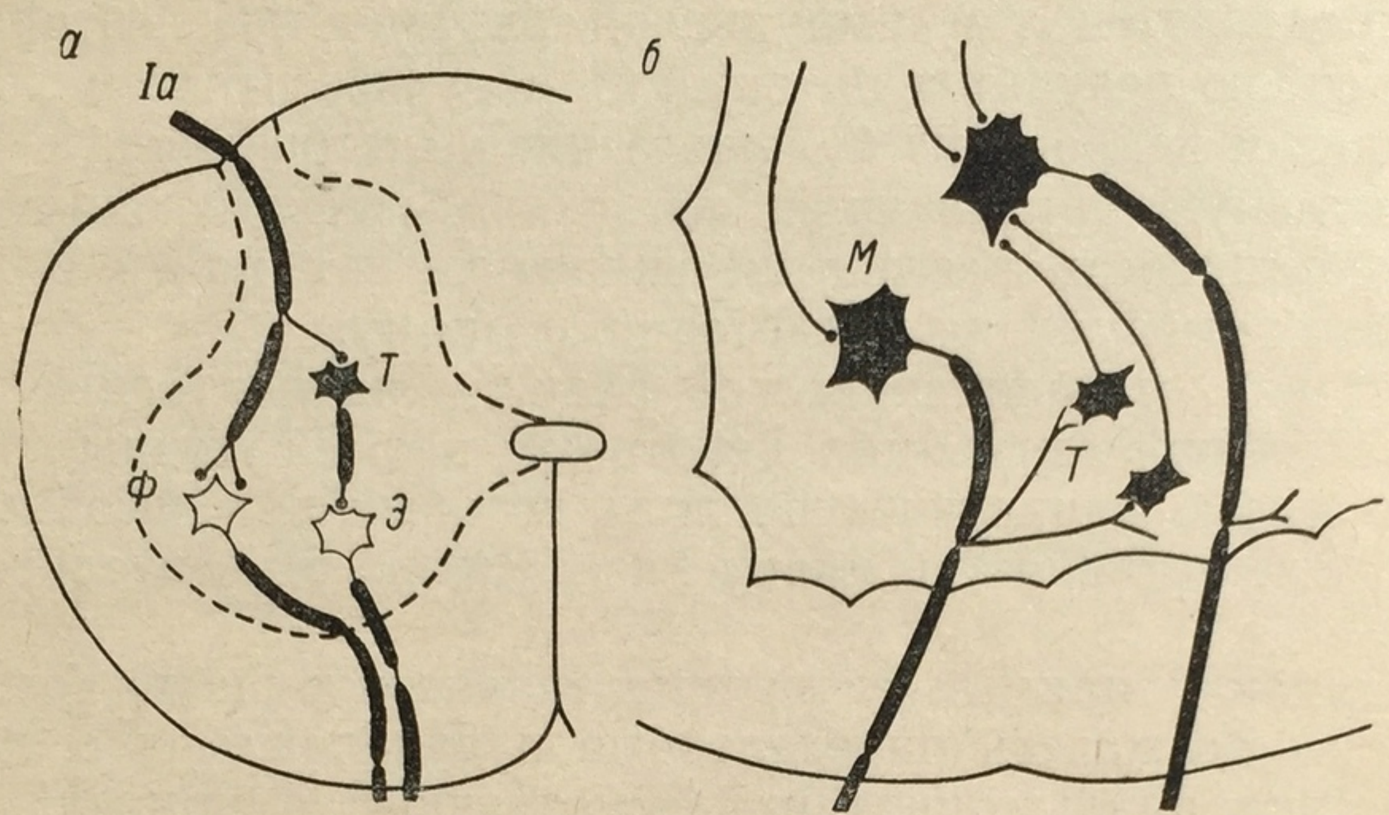


Рис. 10. Схема дисинаптических нервных путей для прямого (*а*) и возвратного (*б*) торможения.

а — моносинаптический возбуждающий путь афферентных волокон *Ia* к флексорным мотонейронам (*Ф*) дисинаптически тормозит экстензорные мотонейроны (*Э*) после переключения на тормозные клетки промежуточного ядра (*Т*); *б* — возвратный тормозной путь от коллатералей двигательных аксонов мотонейронов (*М*) переключается на клетки Реншоу (тормозные нейроны — *Т*).

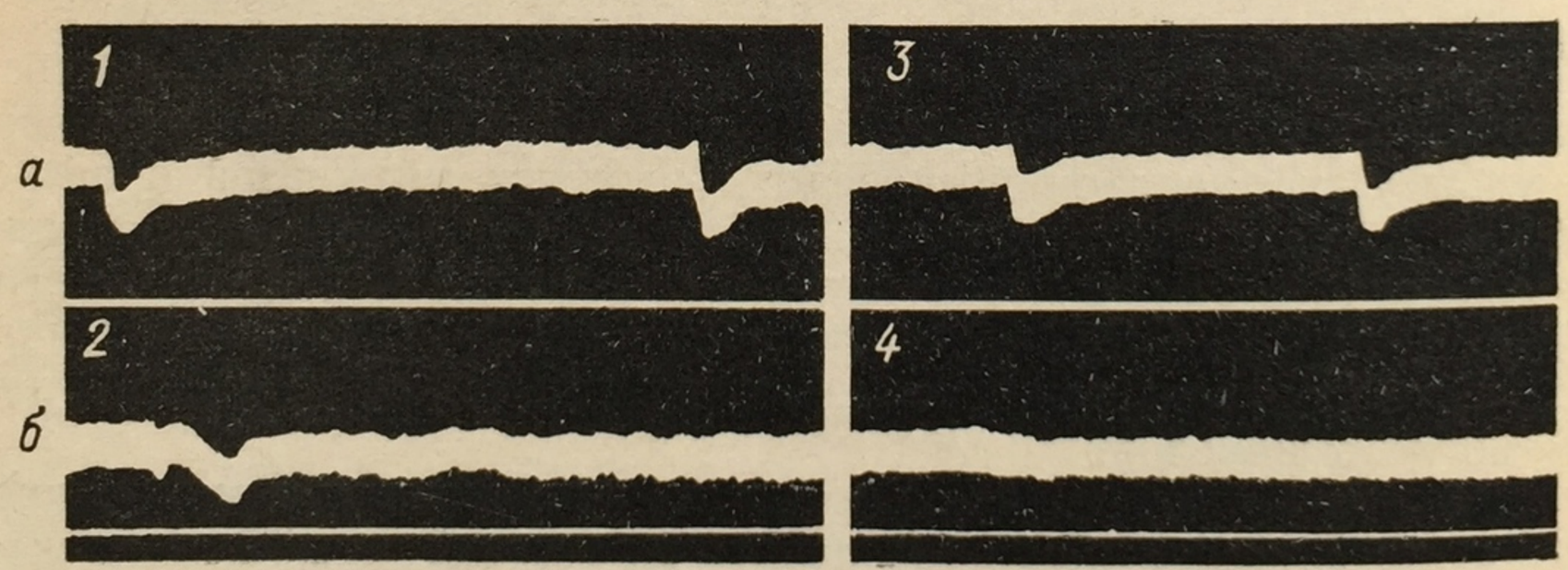


Рис. 11. Влияние промедола на ТПСП, вызванный стимуляцией дорсального корешка спинного мозга (*а*) и передней дольки мозжечка (*б*). До (*1, 2*) и после (*3, 4*) введения промедола в дозе 6 *мг/кг*.

Было показано (А. И. Шаповалов, Э. Б. Арушанян, 1964), что ТПСП, регистрируемый в мотонейронах в ответ на стимуляцию заднего корешка, не изменяется промедолом в дозах 3—6 *мг/кг* (рис. 11). В то же время ТПСП, возникающий вследствие активации полисинаптических тормозных путей, блокируется. Следовательно, прямое торможение и процессы, протекающие в специали-

зированных тормозных нейронах, не изменяются под влиянием анальгетиков.

По данным Corrado и Longo (1961), ни морфин (5 *мг/кг*), ни кодеин (10 *мг/кг*) не изменяли прямого торможения разрядов мотонейронов (регистрация моносинаптических пиков в переднем корешке S_1, при ритмической стимуляции n. semitendinosus), возникающего при раздражении мышечного нерва-антагониста (n. quadriceps). Тебаин (2—3 *мг/кг*) полностью подавляет прямое торможение.

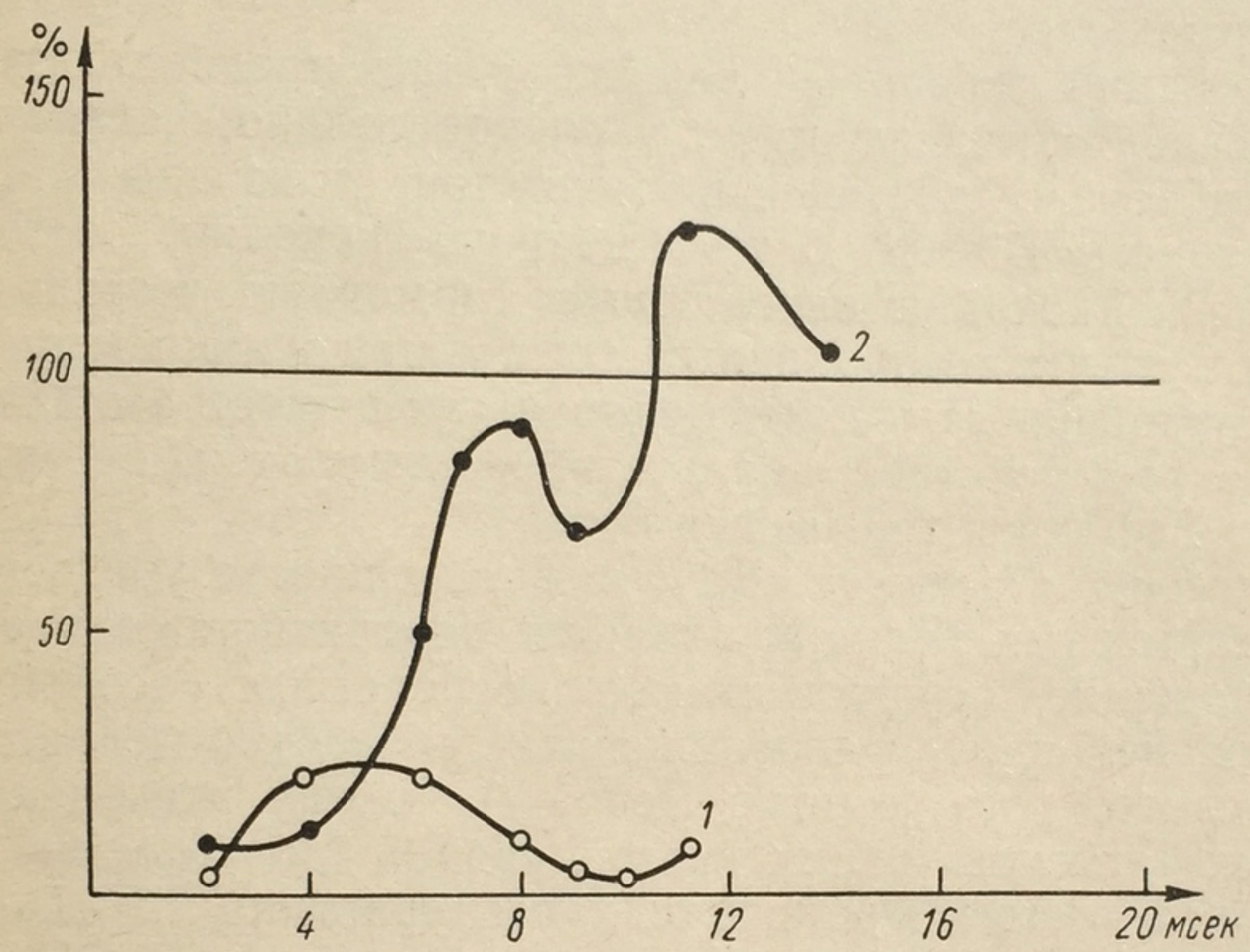


Рис. 12. Влияние морфина на прямое торможение ответов передних корешков, вызванных раздражением малоберцового нерва на фоне одиночного раздражения икроножного нерва.

1 — до; *2* — после введения морфина (10 *мг/кг*). По оси абсцисс — интервалы между предварительным и пробным стимулами (в *мсек*); по оси ординат — изменение амплитуды пробного ответа в процентах к исходной величине.

В экспериментах Э. Б. Арушаняна (1962) у люмбальных кошек от переднего корешка отводились биопотенциалы, возникающие в ответ на раздражение малоберцового нерва. Тормозной стимул наносился на нерв икроножной мышцы с разным интервалом отставления. Поскольку при стимуляции малоберцового нерва вовлекаются афферентные волокна как I, так и II и III групп, то в процессе торможения наблюдалось две фазы. Первая фаза (при отставлении стимулов на 2—7 *мсек*) обусловлена прямым тормозящим действием проприоцептивных волокон (П. Г. Костюк, 1959), вторая — зависит от присоединения тормозящего влияния, ориентированного на мотонейроны через промежуточные нейроны. Морфин и промедол в дозах 5—15 *мг/кг* не изменяли первую фазу (т. е. истинно прямое торможение), но ослабляли вторую (рис. 12).

Аналогичные данные были получены Н. А. Кругловым (1963). Торможение мотонейронов икроножной мышцы оценивалось по степени их возбудимости при активации мышечного нерва. Измерялась амплитуда моносинаптического ответа (отведение от переднего корешка S_1) до и через разные промежутки времени после тормозного стимула (раздражение мышечной ветви малоберцового нерва), что давало возможность оценивать первый (основной) период процесса прямого торможения, не осложненного активностью вставочных нейронов. Морфин в дозе 5 *мг/кг* не изменял прямое торможение.

На основании указанных данных можно предполагать, что дисинаптические тормозные пути, а следовательно, вставочный тормозный нейрон и тормозный медиатор, довольно резистентны к анальгетикам. Вместе с тем, нервные цепочки, состоящие из вставочных нейронов и передающие тормозную импульсацию на подступах к специализированным тормозным нервным клеткам, не обладают устойчивостью к исследованным веществам. Иными словами, объектом действия анальгетиков, являются, очевидно, промежуточные нейроны тормозных путей.

Возвратное торможение. Другим видом просто устроенных спинальных тормозных реакций является возвратное (или антидромное) торможение, осуществляемое посредством особой группы вставочных нейронов, расположенных в вентро-медиальной области переднего рога (клетки Реншоу), между возвратными коллатералями аксонов одних мотонейронов и телами соседних двигательных клеток. Временная характеристика ТПСП мотонейронов при активации клетки Реншоу аналогична ТПСП, регистрируемому при прямом торможении. Это позволило заключить, что указанный нейрон — единственный на пути между коллатералью двигательного аксона и телом мотонейрона (см. рис. 10, *б*). Возвратному тормозному пути принадлежит, видимо, важная роль в регуляции уровня активности мотонейронов по принципу отрицательной обратной связи, поэтому через данный путь не передаются избирательные координирующие влияния в отношении определенных функциональных групп двигательных клеток, как это имеет место при прямом торможении.

Поскольку мотонейроны холинергичны, следовательно, и в области синаптических контактов их коллатералей с телами клеток Реншоу при антидромном возбуждении также освобождается ацетилхолин. В области окончаний аксонов клеток Реншоу освобождается, очевидно, тормозный медиатор, близкий (если не идентичный) по своей природе медиатору вставочных нейронов прямого тормозного пути (Экклс, 1959). При введении никотина наблюдается выраженный холиномиметический эффект со стороны клеток Реншоу в виде резкого увеличения продолжительности разрядов и повышения спонтанной ритмической активности. При этом избирательно тормозятся моносинаптические рефлексы при отсутствии изменений полисинаптических ответов (Harreveld, Feigen, 1948; А. В. Вальдман, 1950). Морфин не препятствует тор-

можению коленного рефлекса, вызванного никотином (В. П. Лебедев, 1961а). Учитывая сказанное, можно предполагать, что анальгетики не в состоянии повлиять на дисинаптические пути возвратного торможения мотонейронов, подобно тому, как они не меняют характера первой фазы прямого торможения.

Однако, по данным Н. А. Круглова (1963), морфин и кодеин (10 *мг/кг*) ослабляют антидромное торможение. Тестирующий стимул в его опытах наносился на задний корешок. О состоянии мотонейронов судили по амплитуде моносинаптического потенциала, регистрируемого в мышечном нерве. Тормозной (антидромный) стимул наносился на другую ветвь того же нерва. Поскольку механизм возникновения ТПСП в случае возвратного торможения идентичен таковому при прямом торможении, эффект анальгетиков, по предположению Н. А. Круглова, может быть связан с вмешательством в холинергические механизмы активации клеток Реншоу.

Торможение моносинаптических рефлексов при раздражении экстероцептивных афферентных нервов. Сухожильные и миотатические рефлексы легко тормозятся при раздражении многих афферентных нервов. Так, даже одиночный центростремительный залп с малоберцового нерва полностью тормозит коленный рефлекс. Ритмическое раздражение производит более отчетливый и продолжительный эффект, причем увеличение ритма стимулов углубляет торможение.

При раздражении кожного нерва основная масса афферентных волокон достигает мотонейронов не прямо, а после переключения во вставочных клетках заднего или промежуточного полюса. С этим связан более продолжительный характер торможения, чем при стимуляции мышечных нервов, что обусловлено повторными асинхронными разрядами промежуточных нейронов. Торможение моносинаптического рефлекса при раздражении афферентов флексорного рефлекса происходит вследствие развития тормозного процесса в самих мотонейронах. Тормозный путь в этом случае должен включать некоторое, видимо, довольно ограниченное (П. Г. Костюк, 1958) число вставочных нейронов и специализированную тормозную клетку.

По данным Н. А. Круглова (1955, 1959), реципрокное торможение коленного рефлекса, вызванное тетанизацией малоберцового нерва той же конечности, ослабляется морфином, текодином и промедолом (1,5—2 *мг/кг*), фенадоном (0,5 *мг/кг*). Ослабление торможения нарастает с увеличением дозы анальгетиков. Все эти вещества способствуют более быстрому «ускользанию» коленного рефлекса из-под тормозящего влияния малоберцового нерва. Аналогичные данные получены Э. Б. Арушаняном (1962). В его опытах регистрировались моносинаптические потенциалы переднего корешка спинного мозга в ответ на одиночную стимуляцию икроножного нерва. Торможение вызывалось раздражением малоберцового нерва (рис. 13). Ипси- и контралатеральная сопряженные реакции после введения морфина и промедола менялись однотипно.

Однако морфин оказывал менее постоянное влияние: в дозах 5 *мг/кг* он только ослаблял (но не устранял) реципрокное торможение. В 30% случаев морфин не устранял реципрокное торможение даже в дозах 15 *мг/кг*. Промедол в дозах 5 *мг/кг* во всех случаях полностью снимал этот вид торможения.

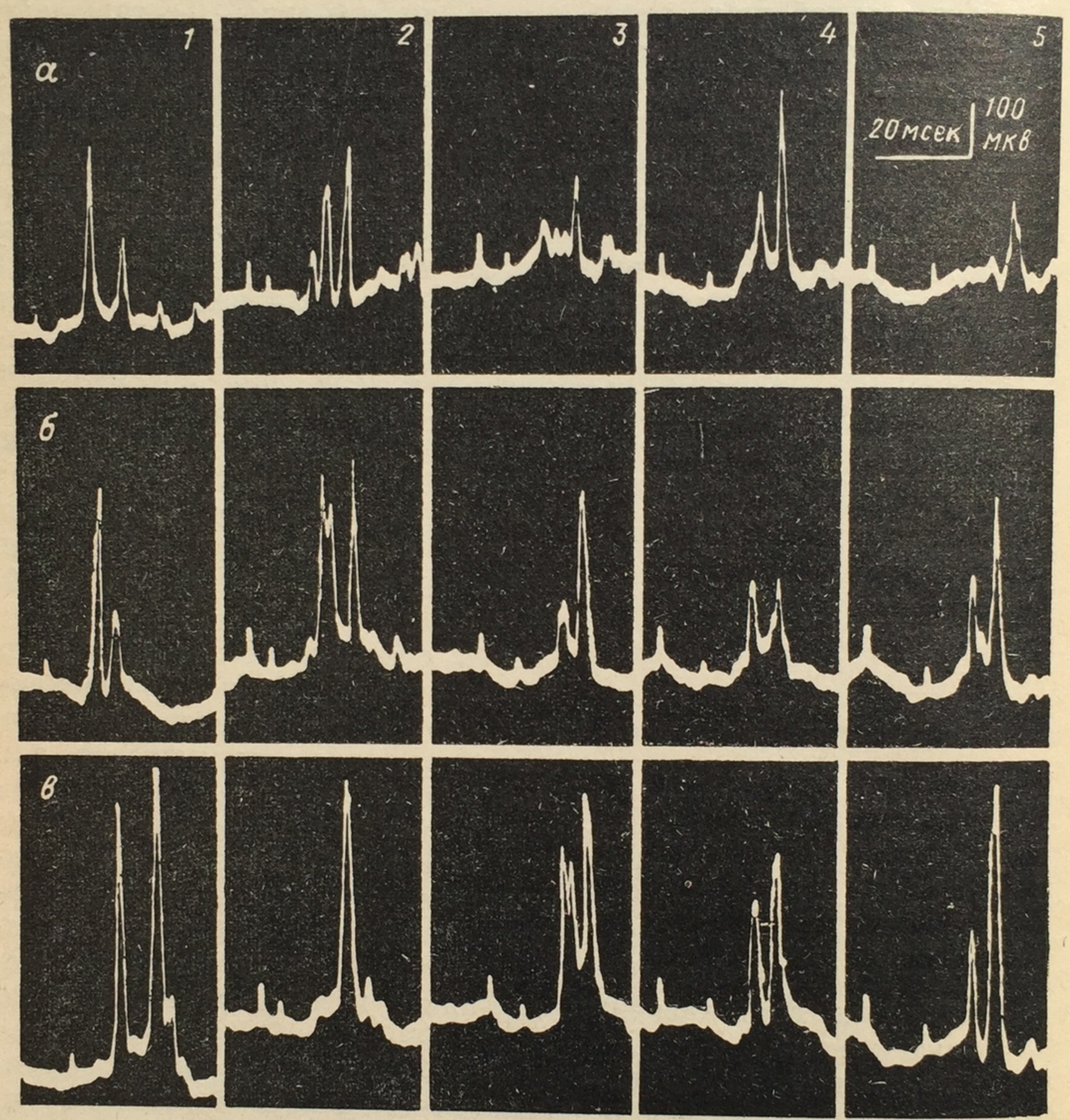


Рис. 13. Влияние возрастающих доз промедола на прямое торможение полисинаптического разряда 7-го поясничного корешка, вызванного раздражением малоберцового нерва при стимуляции икроножного нерва.

а — динамика изменения тормозного процесса в норме; *б* — то же после введения 6 *мг/кг* промедола; *в* — то же после введения 12 *мг/кг* промедола; *1* — пробное раздражение; *2* — сочетание пробного и тормозящего раздражения, интервал 3 *мсек*; *3* — то же, интервал 6 *мсек*; *4* — то же, интервал 9 *мсек*; *5* — интервал 12 *мсек*.

Наиболее вероятной причиной нарушения реципрокных тормозных влияний анальгетиками следует признать подавление функции вставочных клеток тормозного пути, так как специализированный тормозной нейрон анальгетиками не угнетается.

Торможение полисинаптических рефлексов при раздражении антагонистических афферентных нервов. Наиболее распространенной моделью для изучения реципрокной тормозной реакции является торможение сгибательного или разгибательного рефлексов при раздражении афферентных нервов. Торможение тем более выражено и тем скорее развивается, чем сильнее раздражение тормозящего нерва и слабее рефлекторный ответ. Тормозный эффект усиливается при повторной стимуляции одного или одновременном раздражении двух различных нервов.

В отличие от миотатических и сухожильных рефлексов сгибательный и разгибательный имеют в составе своих рефлекторных дуг по меньшей мере три нейрона. Включение вставочных клеток обусловливает ряд специфических черт данных рефлекторных реакций. Изучение влияния фармакологических веществ на торможение полисинаптических рефлексов представляет определенные трудности, поскольку подавление активности вставочных клеток отражается не только на тормозной реакции, но и на течении данного рефлекса.

В частности, наше исследование действия анальгетиков на реципрокное торможение полинейронных рефлексов окончилось неудачей ввиду того, что анальгетики снижают амплитуду этих рефлексов, что само по себе нарушает сопряженные отношения. В дозах, которые не изменяют величины рефлекторных ответов, указанные вещества не устраняли реципрокного торможения.

Однако даже из этих отрицательных данных может быть сделан определенный вывод о том, что как в развитии сопряженного торможения, так и в осуществлении полисинаптических рефлексов участвуют одни и те же группы вставочных нейронов, поэтому и не удается получить избирательного нарушения реципрокного торможения без влияния на амплитуду рефлексов. Вместе с тем описанные факты еще раз подчеркивают, что точкой приложения действия анальгетиков являются ассоциативные нейроны спинальных тормозных путей, а не сам тормозный процесс.

Пресинаптическое торможение сводится к ограничению афферентного притока в результате блокирования проведения в разветвлениях первичных афферентных волокон при деполяризации пресинаптических волокон (Экклс, 1966). Пресинаптическая деполяризация уменьшает величину пресинаптического спайкового потенциала и, таким образом, уменьшает вызываемый им ВПСП. Первичная афферентная деполяризация (ПАД) возникает при синаптическом возбуждении первичных афферентных терминалей специальными промежуточными нейронами, либо так называемыми Д-клетками (Eccles, Kostyuk, Schmidt, 1962), либо нейронами желатинозной формации (Wall, 1964). Длительное течение деполяризации, видимо, обусловлено особенностями тормозного медиатора, отличающегося от медиатора, участвующего при постсинаптическом (прямом) торможении.

О величине первичной афферентной деполяризации (т. е. о степени пресинаптического торможения) можно судить на основании

разных признаков: 1) по заднекорешковому потенциалу (ЗКП), который является отражением распространения деполяризации внутриспинальных окончаний афферентных волокон на экстраспинальную часть задних корешков; 2) по рефлексу задних корешков (ЗКР), являющемуся результатом антидромного распространения по заднему корешку потенциалов, возникающих в случае, если ПАД достигает критического уровня; 3) по потенциалу дорсальной поверхности спинного мозга — Р-волна этого интермедиарного потенциала обусловлена постсинаптическими процессами, связанными с возбуждением вставочных нейронов, ответственных за ПАД; 4) посредством определения возбудимости афферентных волокон короткими стимулами, наносимыми через толстый внеклеточный электрод,— деполяризованные волокна легче возбуждаются, поэтому величина антидромного пика в задних корешках отражает интенсивность ПАД.

Имеются лишь единичные наблюдения о действии морфина на эти показатели, причем также противоречивые, в зависимости от метода, который был использован.

При супрамаксимальном раздражении задних корешков морфин даже в больших дозах (20—25 *мг/кг*) не изменяет ни потенциала дорсальной поверхности спинного мозга (Libert, Alberts, Perryman, 1960), ни рефлекса задних корешков (В. П. Лебедев, 1961б).

Однако при раздражении афферентных нервов (кожных, мышечных) отмечено, что морфин в дозе 5 *мг/кг* уменьшает рефлекторную реакцию с задних корешков (Krivoy, Huggins, 1961; Н. А. Круглов, 1968), угнетает ЗКП и уменьшает степень первичной афферентной деполяризации, что проявляется повышением возбудимости афферентных волокон при их антидромной стимуляции (Н. А. Круглов, 1968). По данным Ю. Д. Игнатова (1970б), морфин оказывает неодинаковое влияние на ЗКП, вызванные стимуляцией кожного (n. suralis), мышечного (n. gastrocnemius) нервов и надсегментарных образований (структуры продолговатого мозга). Как видно из рис. 14, морфин в дозах 6—9—15 *мг/кг* уменьшает амплитуду заднекорешкового потенциала, возникающего при раздражении кожного нерва, и почти не влияет на ЗКП, вызванный стимуляцией мышечного нерва. Угнетение мышечных ЗКП происходит, как правило, при действии морфина в дозе 15 *мг/кг* и больше. Аналогичные данные получены при изучении действия морфина на ПАД кожных и мышечных волокон, определяемой методом Wall (1967).

Все это указывает на то, что морфин в больших дозах ослабляет ПАД, которая, судя по распространенному мнению, связана с активацией мелких клеток желатинозной формации. Отсюда может быть сделано допущение о влиянии морфина на эту систему нейронов заднего рога, участвующую в контроле афферентного входа.

Резюмируя представленный фактический материал о влиянии анальгетиков на различные виды торможения спиномозговых реф-

лексов, следует заключить, что они, не препятствуя возникновению возбудительного процесса в мотонейронах, существенно ослабляют течение тормозных реакций. Действие этих веществ не связано, очевидно, с нарушением самого процесса торможения в результате взаимодействия со специализированным тормозным нейроном, тор-

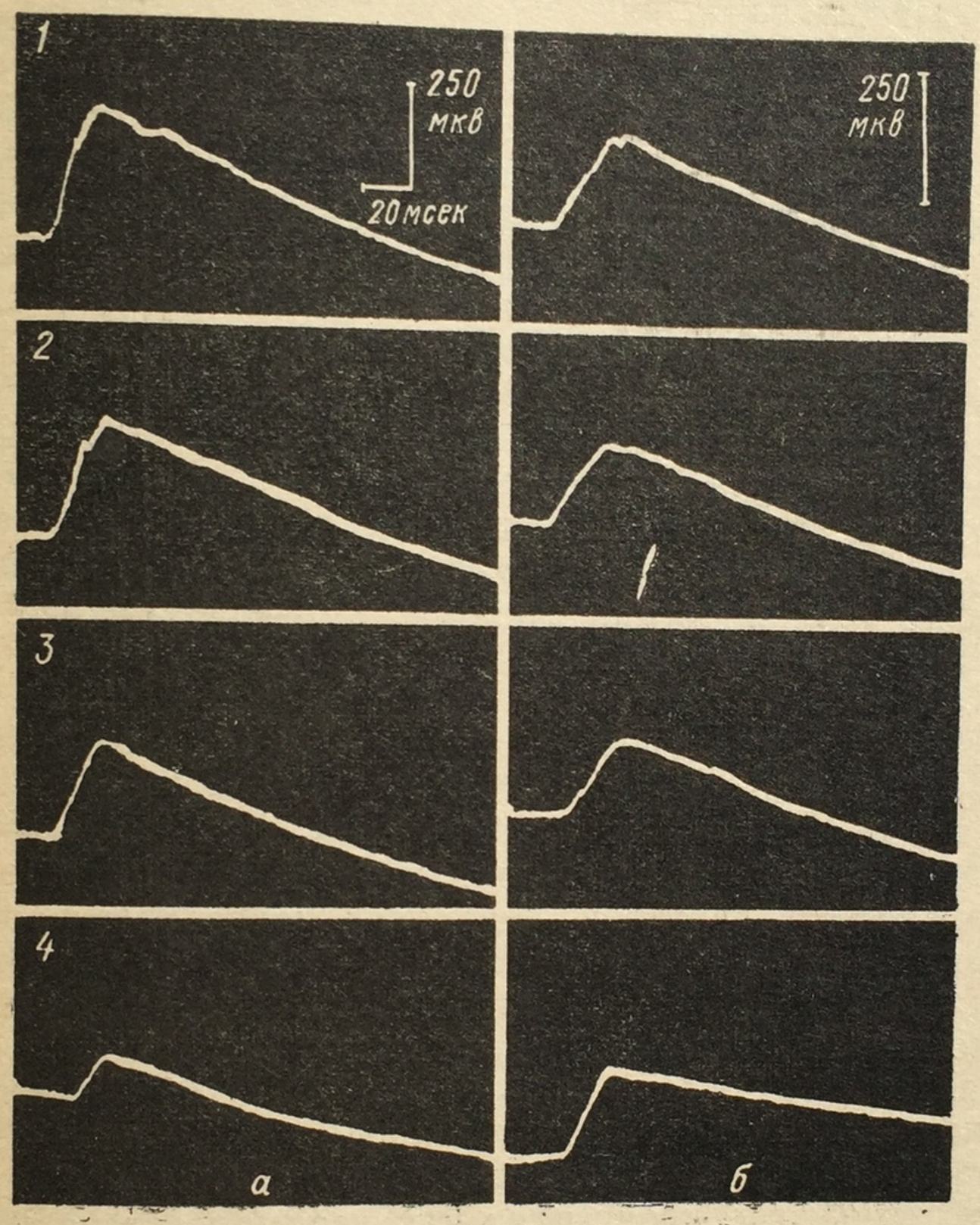


Рис. 14. Влияние морфина на потенциалы задних корешков, вызванные раздражением кожного (*а*) и мышечного (*б*) нервов.

1 — ЗКП в норме, *2, 3, 4* — после введения морфина соответственно в дозах 6—9—15 *мг/кг*.

мозным медиатором или определенными субсинаптическими зонами мембраны двигательных клеток. Основную роль в эффекте анальгетиков играет блокирование проведения тормозных влияний через систему вставочных нейронов, которые участвуют в осуществлении торможения. Иначе говоря, точкой приложения действия анальгетиков являются вставочные клетки определенных нервных путей.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ И ВИСЦЕРОМОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ СЕГМЕНТАРНОГО УРОВНЯ

Афферентная импульсация от внутренних органов обычно лежит вне сферы психического восприятия. Висцероцептивные сигналы не имеют качественного выражения в терминах, применяемых для квалификации экстероцептивной чувствительности, однако они вызывают ряд рефлекторных реакций как со стороны висцеральных (висцеро-висцеральные рефлексы), гак и соматических систем (висцеромоторные рефлексы). Если висцеральное раздражение и воспринимается субъективно, то только в виде «смутного валового чувства», «неопределенного темного ощущения (И. М. Сеченов, 1866). При значительной интенсивности интероцептивного раздражения или при изменении порога возбудимости висцеральных рецепторов, возникает субъективное восприятие боли. Любые раздражители, вызывающие болевое ощущение с кожной поверхности (химические, механические, электрические, температурные), могут вызвать также и висцеральную боль и сопутствующие рефлекторные реакции. Морфологическим базисом тому является принципиальная идентичность рецепторов соматических и висцеральных структур.

Афферентные проводники, связанные с висцеральной чувствительностью, входят через соединительные ветки в задние корешки. Как и в случае соматических афферентов, тонкие волокна входят в желатинозную формацию задних рогов, более толстые — от инкапсулированных рецепторов — проходят желатинозную формацию без перерыва (но отдают коллатерали) и образуют синаптические контакты на клетках промежуточной зоны заднего рога, преимущественно на нейронах V слоя, на клетках собственного ядра заднего рога. Прослежены окончания первичных афферентных волокон в зоне VII пластины, у n. intermedius medialis и прилегающих структурах. Таким образом, задние рога спинного мозга являются первичной зоной, где происходит как взаимодействие диффузных раздражений, идущих от свободных нервных окончаний внутренних органов, с локализованной афферентной импульсацией от инкапсулированнных висцероцепторов, так и взаимодействие экстеро- и интероцептивных афферентных потоков.

Ярко выраженная фармакотерапевтическая потенция анальгетиков при болях висцерального происхождения требует более детального изучения действия этих соединений на сегментарном уровне. Однако о центральных путях висцеральной ноцицептивной чувствительности известно еще меньше, чем о соматических «болевых путях». Поэтому изучение эффекта анальгетиков на висцеральный афферентный вход, связанный с ноцицептивными раздражениями, может осуществляться на спинальном уровне только по косвенным показателям: 1) по отраженным влияниям висцеральной афферентации на моторные элементы спинного мозга, на текущие соматические рефлекторные реакции; 2) по висцеро-висце-

ральным рефлексам; 3) по переключению висцеральных афферентных импульсов на восходящие пути спинного мозга. Во всех этих ситуациях сдвиг тест-реакции под влиянием анальгетиков может свидетельствовать об изменении условий поступления висцеральных афферентных сигналов к тем или иным сегментарным нейронам. Сопоставление результатов, полученных разными способами, позволяет сделать заключение о возможных субстратах действия анальгетиков.

Афферентное висцеральное звено. Влияние анальгетиков на афферентную часть висцеральных путей почти не исследовано. По данным Fujita et al. (1954), при раздражении висцеральных нервов (чревный, нижний сердечный, диафрагмальный) ответные биопотенциалы, отводимые от соматосенсорной зоны коры, ядер переключения зрительного бугра, среднего мозга и восходящих проводящих путей спинного мозга, исчезали после введения анальгетиков одновременно. На этом основании было высказано предположение, что анальгетики блокируют синапсы афферентных путей висцеральной чувствительности еще в спинном мозгу.

Для того, чтобы определить влияние анальгетиков на проведение протопатической (общей) и эпикритической (дискриминационной) чувствительности (первая из которых проводится в контралатеральном отделе спинного мозга по спино-таламическому пути, а вторая — в задних столбах), авторы производили одностороннюю перерезку задних стволов на уровне $Th_{12}=L_1$. При отведении от контралатеральной медиальной петли и боковых столбов спинного мозга было обнаружено, что морфин (6 *мг/кг*) и долантин (12 *мг/кг*) полностью блокируют электрический ответ от раздражения ипсилатерального чревного и диафрагмального нервов. У спинальных животных (перерезка по Th_1) морфин и долантин также угнетали ответные биопотенциалы в зоне прохождения спино-таламического тракта, возникающие при стимуляции контралатерального чревного нерва.

Таким образом, по этим данным, анальгетики оказывают преимущественное влияние на проведение висцеральной болевой чувствительности еще на уровне спинного мозга, но полученные факты не позволяют детализировать субстрат действия анальгетиков.

Данных о действии анальгетиков на висцеро-висцеральные рефлексы у спинальных животных не имеется. В. А. Цырлиным (1970) в нашей лаборатории было исследовано влияние морфина на биоэлектрический ответ в малом чревном нерве при стимуляции афферентов большого чревного нерва. Перерезка спинного мозга осуществлялась за сутки до опыта. Рефлекторный ответ состоял из одного компонента с латентным периодом около 20 *мсек*. Морфин (5 *мг/кг*) не изменял амплитуды рефлекторного биопотенциала, но сокращал латентный период на 3—4 *мсек*.

Из этих наблюдений можно заключить, что поступление висцероцептивных импульсов в задние рога спинного мозга и их переключение на эффекторные звенья висцеро-висцеральной дуги не нарушается.

Висцеро-моторные реакции. Известно, что афферентный залп висцерального происхождения вовлекает на сегментарном уровне проприоспинальную систему заднего рога и оказывает диффузное воздействие на соматические мотонейроны как флексорные, так и экстензорные (П. Г. Костюк и соавт., 1968). Постсинаптический потенциал от висцеральных импульсов обычно не достигает уровня, необходимого для генерации потенциала действия. Иначе говоря, висцеральные влияния недостаточны для возбуждения распространяющегося импульса в мотонейронах, но они повышают их возбудимость, сдвигая мембранный потенциал в сторону деполяризации. По этой причине активация мотонейронов (т. е. висцеро-моторные реакции у спинальных животных) возникает с большим трудом, при очень сильной висцеральной импульсации. Вовлечение тонких С-волокон может способствовать этим проявлениям.

Проблема висцеро-моторных соотношений очень детально изучена В. Н. Черниговским (1960) и его сотрудниками. Показано, что при достаточно сильном раздражении внутренних органов могут возникать висцеро-моторные рефлексы, однако в обычных условиях физиологической нормы такие «пусковые» реакции обнаруживаются с большим трудом. Более общей реакцией являются так называемые «корригирующие» влияния (облегчающие или тормозящие) с интероцепторов на рефлекторные реакции скелетной мускулатуры. Согласно многочисленным данным, влияние интероцептивных раздражений в отношении соматических рефлексов проявляется и у спинальных животных.

Висцеро-моторные реакции «пускового» и «корригирующего» типа были использованы нами (А. В. Вальдман, 1953, 1957г, 1958в) для анализа действия анальгетиков на проведение висцеральной афферентной импульсации у спинальных животных. У кошек производилась последовательная децеребрация и перерезка спинного мозга на уровне Th_{9-11}. Изучение влияния ноцицептивного интероцептивного раздражения на функциональное состояние спинного мозга производилось в трех вариантах: а) раздуванием мочевого пузыря на фоне ряда последовательных рефлекторных сокращений большеберцовой мышцы (графическая регистрация) при раздражении малоберцового нерва; б) раздуванием мочевого пузыря на фоне рефлекторных сокращений большеберцовой мышцы (регистрация биотоков) при раздражении малоберцового нерва; в) электрическим раздражением (прямоугольные стимулы длительностью 0,5 *мсек* с частотой от 5 до 100 *имп/сек*) подчревного или нижнего брыжеечного нервов на фоне рефлекторных сокращений большеберцовой или полусухожильных мышц (графическая регистрация) при раздражении малоберцового нерва.

При всех вариантах методики предварительно повторно определялось влияние интероцептивного раздражения на течение рефлекторных реакций, после чего внутривенно вводился один из следующих анальгетиков: морфин, кодеин или промедол.

Применялась чрезмерная по силе — ноцицептивная — стимуляция интероцепторов, эквивалентная «болевому» раздражению. При

этом чаще наблюдалось тормозное влияние интероцептивной импульсации на спинальные соматические рефлекторные реакции. «Пусковые» реакции возникали непостоянно. Так как в наших экспериментах наносилось сравнительно кратковременное (10—30 секунд) раздражение интероцепторов (хотя интенсивность воздействия и была значительной), нельзя было достоверно утверждать, что во всех случаях изучалось действие анальгетиков на результат «болевой» импульсации. В связи с этим аналогичная серия экспериментов была проведена нами на животных с воспаленным мочевым пузырем. Известно, что механическое раздражение воспаленного внутреннего органа имеет резко «болевой»

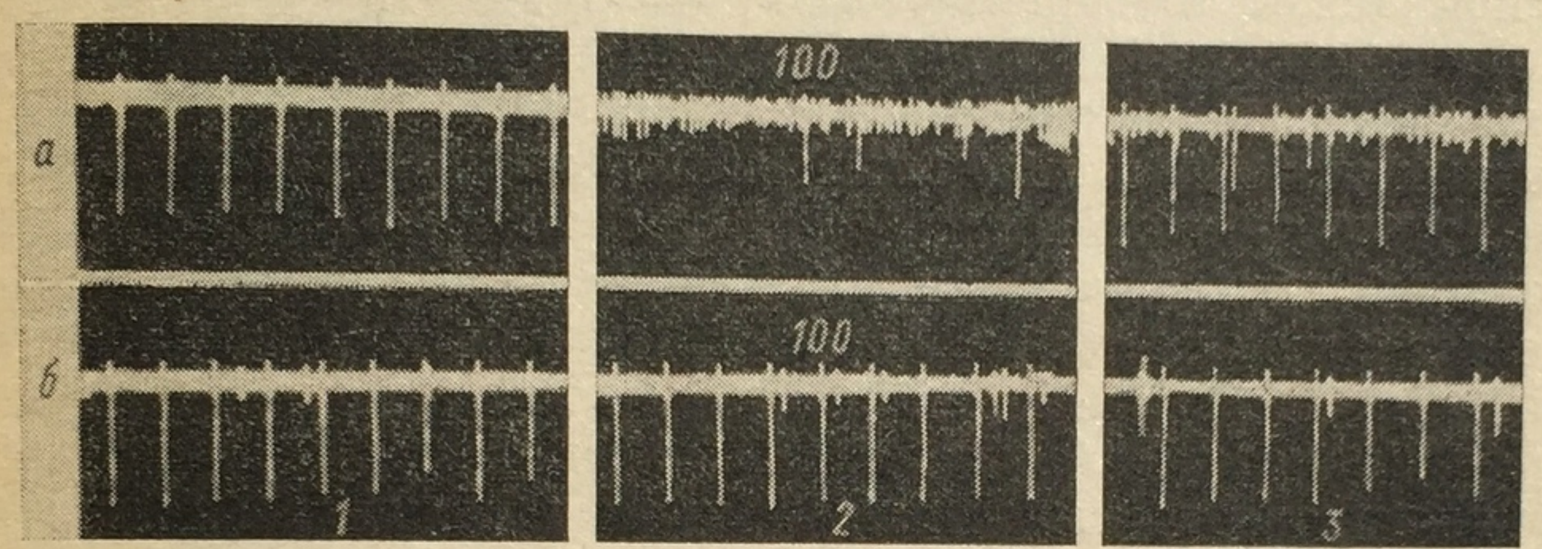


Рис. 15. Влияние морфина на торможение рефлекторных биопотенциалов большеберцовой мышцы при раздувании воспаленного мочевого пузыря у спинальной кошки.

а — до введения морфина; *б* — после введения в дозе 2 *мг/кг*; *1* — рефлекторные биопотенциалы в ответ на ритмическую стимуляцию малоберцового нерва; *2* — торможение рефлекторных ответов и появление «самопроизвольной» импульсации в период раздувания мочевого пузыря до 100 *мм рт. ст.*; *3* — через 2 минуты после прекращения раздувания.

характер и вызывает значительно более резкие висцеро-моторные проявления. Асептическое воспаление (аппликация скипидара или раствора аммиака через разрез брюшной полости) вызывалось за 1—2 дня до острого опыта. Это способствовало значительному снижению порога интероцептивного раздражения и более резким и длительным висцеро-моторным проявлениям как «корригирующего», так и «пускового» типа.

«Пусковые реакции». При осциллографической регистрации биопотенциалов большеберцовой мышцы можно было видеть, что растяжение воспаленного органа (мочевого пузыря) вызывает не только подавление амплитуды ответных рефлекторных реакций, но и появление «спонтанной» импульсации. В момент интероцептивного раздражения обнаруживаются периодические мышечные подергивания в ритме мышечных потенциалов. В отдельных случаях на высоте интероцептивного раздражения регистрировалась «самопроизвольная» импульсация: множественные нерегулярные биотоки небольшой амплитуды с частотой повторения 20—40 в секунду (рис. 15, *а*). Стимуляция нижнего брыжеечного нерва вызывала сокращение этой мышцы.

Морфин, промедол (в дозах 2—3 *мг/кг*) и кодеин (10 *мг/кг*) предупреждали развитие интероцептивного торможения и устраняли «пусковую» импульсацию, связанную с раздражением внутреннего органа (рис. 15, *б*), или мышечное сокращение «пускового» типа.

Клиницистам хорошо известно, что при воспалительных процессах в брюшной полости (перитонит) возникает рефлекторное тоническое напряжение мышц брюшного пресса — «defence musculaire» по выражению французских авторов. Этот феномен является типичным примером «пусковых» реакций с интероцепторов на скелетную мускулатуру в виде тонической реакции. Анальгетики подавляют «пусковые» висцеро-моторные реакции как в фазном, так и в тоническом их проявлении (в том числе и защитное напряжение брюшного пресса). Осуществление соматических рефлекторных реакций при этом не нарушается. Следовательно, исчезновение этих небольших мышечных биопотенциалов или мышечных сокращений обусловлено не изменениями возбудимости моторных элементов спинного мозга, а нарушением поступления интероцептивных импульсов к мотонейронам где-то на пути их передачи.

«Корригирующие» влияния. Обычным вариантом «корригирующих» висцеро-моторных влияний у спинальных животных являлось торможение текущей соматической рефлекторной реакции. Торможение полисинаптических рефлексов при интероцептивном раздражении внешне напоминает реципрокные отношения между полисинаптическими антагонистическими рефлекторными реакциями. Несколько более замедленное (чем в случае моносинаптического рефлекса) развитие торможения, тормозное последействие и удлинение скрытого периода рефлекса — все это свидетельствует в пользу того, что интенсивное торможение полисинаптических рефлексов осуществляется при вовлечении ряда вставочных нейронов. Во всех деталях нейрональный механизм этого торможения еще не изучен. Однако известно, что как соматические, так и висцеральные импульсы могут взаимодействовать на одних и тех же нейронах V слоя (Pomeranz, Wall, Weber, 1968; Selzer, Spencer, 1969). Результат взаимодействия определяется временными соотношениями между двумя потоками импульсов: если раздражение кожного нерва происходит на фоне предварительной стимуляции чревного нерва, то ответ нейрона на кожный стимул полностью тормозится.

При механической записи рефлекторных мышечных сокращений сильное растяжение стенок внутреннего органа (раздувание мочевого пузыря) у спинальной кошки вызывает торможение (уменьшение амплитуды) сгибательного рефлекса. Усиление интероцептивного раздражения приводит к большему снижению амплитуды, вплоть до полного угнетения сгибательного рефлекса (рис. 16). Морфин в дозе 2 *мг/кг* снизил степень тормозной реакции, так что раздувание мочевого пузыря в той же или даже большей степени уже не сопровождалось угнетением рефлекса. Аналогичный эффект оказывали промедол и текодин (0,5—1 *мг/кг*).

Кодеин в дозах 2—3 *мг/кг* уменьшал, а в дозах 5 *мг/кг* полностью предупреждал торможение сгибательного рефлекса при раздувании воспаленного мочевого пузыря.

Под влиянием анальгетиков интероцептивное раздражение перестает вызывать также торможение рефлекторных биопотенциалов флексорных мышц (см. рис. 15).

Электрическое раздражение подчревного или нижнего брыжеечного нерва вызывало наиболее постоянный эффект, однотипный в обоих случаях, а именно: рефлекторные сокращения затормажи-

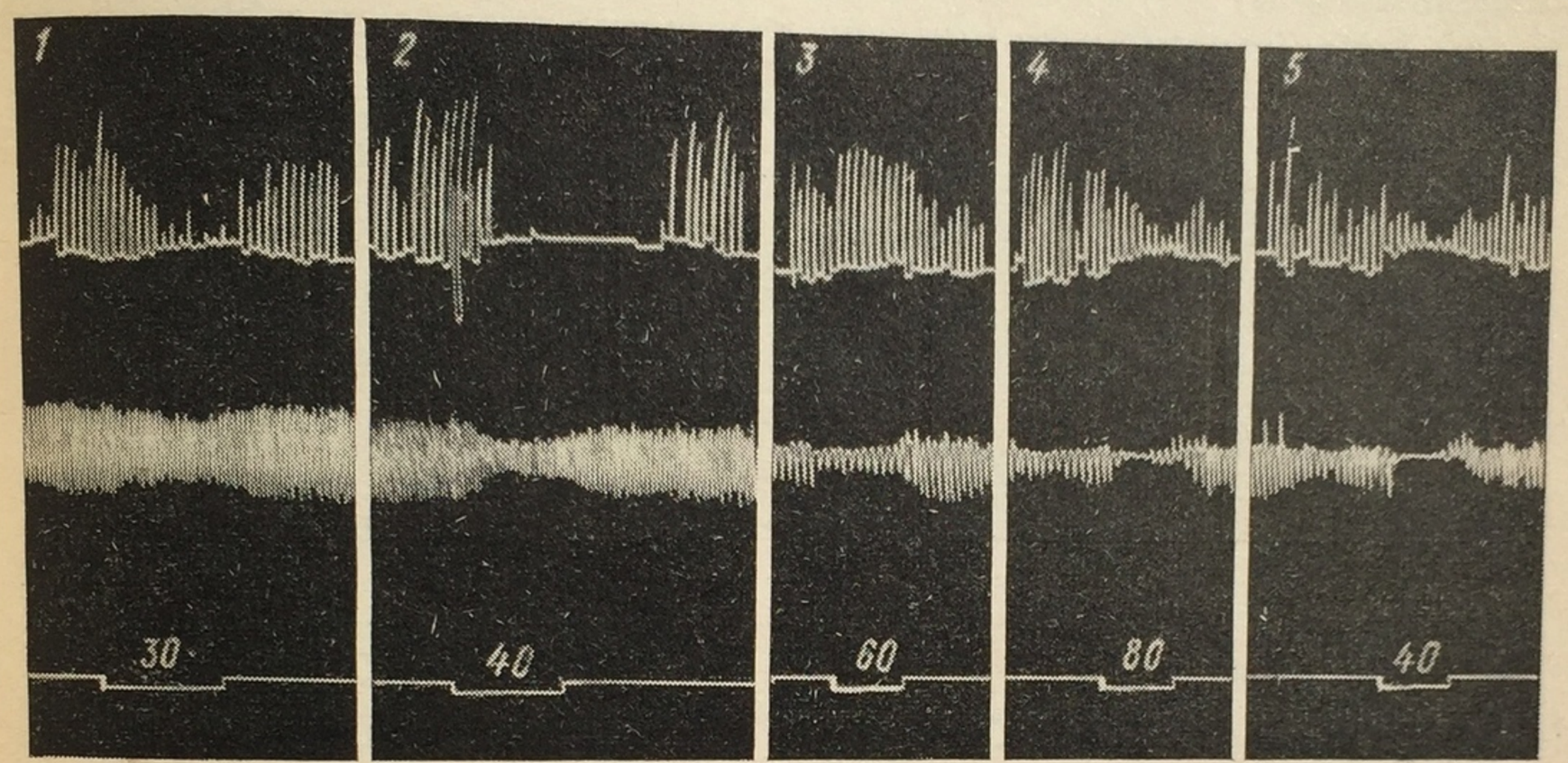


Рис. 16. Влияние морфина на торможение сгибательного рефлекса при раздражении воспаленного мочевого пузыря.

1, 2 — до; *3* — через 5 минут; *4* — через 10 минут; *5* — через 20 минут после введения морфина (2 *мг/кг*). Сверху вниз: запись рефлекторных сокращений большеберцовой мышцы, дыхание, отметка раздражения; цифры — интенсивность раздувания мочевого пузыря (в *мм рт. ст.*).

вались (амплитуда их падала) пропорционально силе раздражения. Анальгетики уменьшали степень торможения сгибательного рефлекса. Как видно на рис. 17, стимуляция нижнего брыжеечного нерва вызывала почти полное угнетение рефлекторных сгибательных движений. Промедол (5 *мг/кг*) резко снизил степень тормозных влияний.

Таким образом, и при заведомо болевом раздражении, исходящем от рецепторов воспаленного внутреннего органа, анальгетики в сравнительно небольших дозах подавляли тормозные висцеромоторные влияния и «пусковые» висцеро-моторные реакции.

Приведенные экспериментальные факты свидетельствуют о том, что действие анальгетиков в значительной степени проявлялось на уровне спинальных сегментов и что в механизме обезболивающего действия анальгетиков при болях висцерального происхождения спинальный компонент их действия не может не учитываться. Однако эти эксперименты не дают возможности судить, где именно, в каких нервных структурах сегментарного аппарата развивается торможение и проявляется действие анальгетиков.

Поскольку рефлекторная дуга флексорного рефлекса включает несколько нейронов и действие анальгетиков могло проявляться в разных элементах сегментарного аппарата, мы исследовали влияние морфина и промедола на интероцептивное торможение проприоцептивного коленного рефлекса (А. В. Вальдман, 1953, 1958в). Торможение моносинаптического рефлекса при интероцептивном раздражении возникает сравнительно легко. Растяжение стенок полых органов (мочевой и желчный пузырь, кишечник), стимуляция центрального конца блуждающего нерва приводят к выраженному угнетению амплитуды рефлекторных ответов. Такое же торможение развивалось в наших опытах и у спинальных

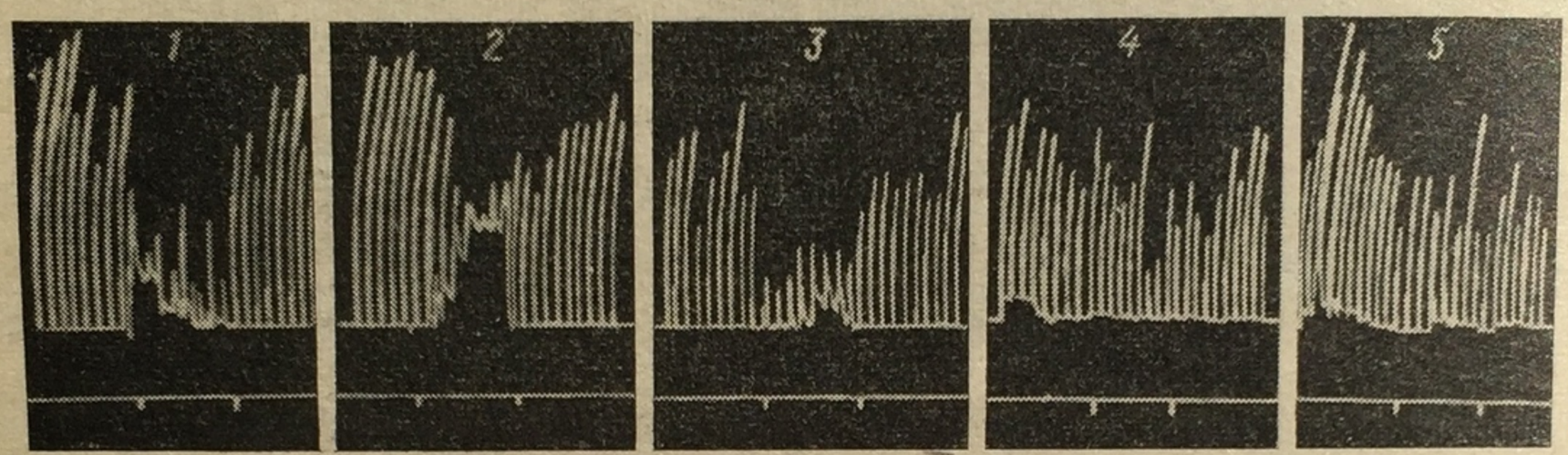


Рис. 17. Влияние промедола на торможение сгибательного рефлекса при электрическом раздражении нижнего брыжеечного нерва.

1, 2 — до; *3* — через 1 минуту; *4* — через 5 минут; *5* — через 15 минут после введения промедола (5 *мг/кг*). Период стимуляции нижнего брыжеечного нерва обозначен на отметке раздражения.

животных. Ноцицептивное раздражение мочевого пузыря тормозило коленный рефлекс пропорционально степени интероцептивного воздействия.

Взаимодействие экстеро- и интероцептивной афферентации в данном случае происходит не на мотонейронах. У экстензорных нейронов висцеральное раздражение на спинальных животных всегда сопровождается появлением ВПСП. Афферентные проводники от мышечных проприоцепторов не прерываются на вставочных нейронах заднего рога, а прямо контактируют с мотонейронами. Следовательно, наиболее вероятно, что торможение моносинаптического проприоцептивного рефлекса при ноцицептивном висцеральном раздражении осуществляется по пресинаптическому типу.

Во всех наших исследованиях морфин отчетливо уменьшал степень торможения коленного рефлекса при интероцептивном раздражении или полностью устранял его. На рис. 18 представлены результаты одного опыта, в котором раздувание мочевого пузыря сопровождалось резким угнетением рефлекторных сокращений. Морфин в общей дозе 6 *мг/кг* полностью предупредил развитие торможения, так что даже значительно более сильное раздувание мочевого пузыря не оказывало эффекта. Аналогичные результаты были получены и с фенадоном в дозе 5 *мг/кг*.

При сопоставлении влияния промедола на торможение коленного рефлекса, возникающее при поочередном ноцицептивном раздражении интероцепторов мочевого пузыря и ипсилатерального малоберцового нерва, можно видеть (рис. 19), что торможение в значительной мере или полностью устраняется в обоих случаях. Полное подавление тормозной реакции происходит довольно легко и после введения сравнительно небольших доз анальгетиков (3—5 *мг/кг*). Исходя из представлений о полинейронной структуре субстрата, опосредующего интероцептивные тормозные влияния, можно предполагать, что в основе указанного эффекта лежит нарушение функции промежуточных нейронов тормозного пути (или

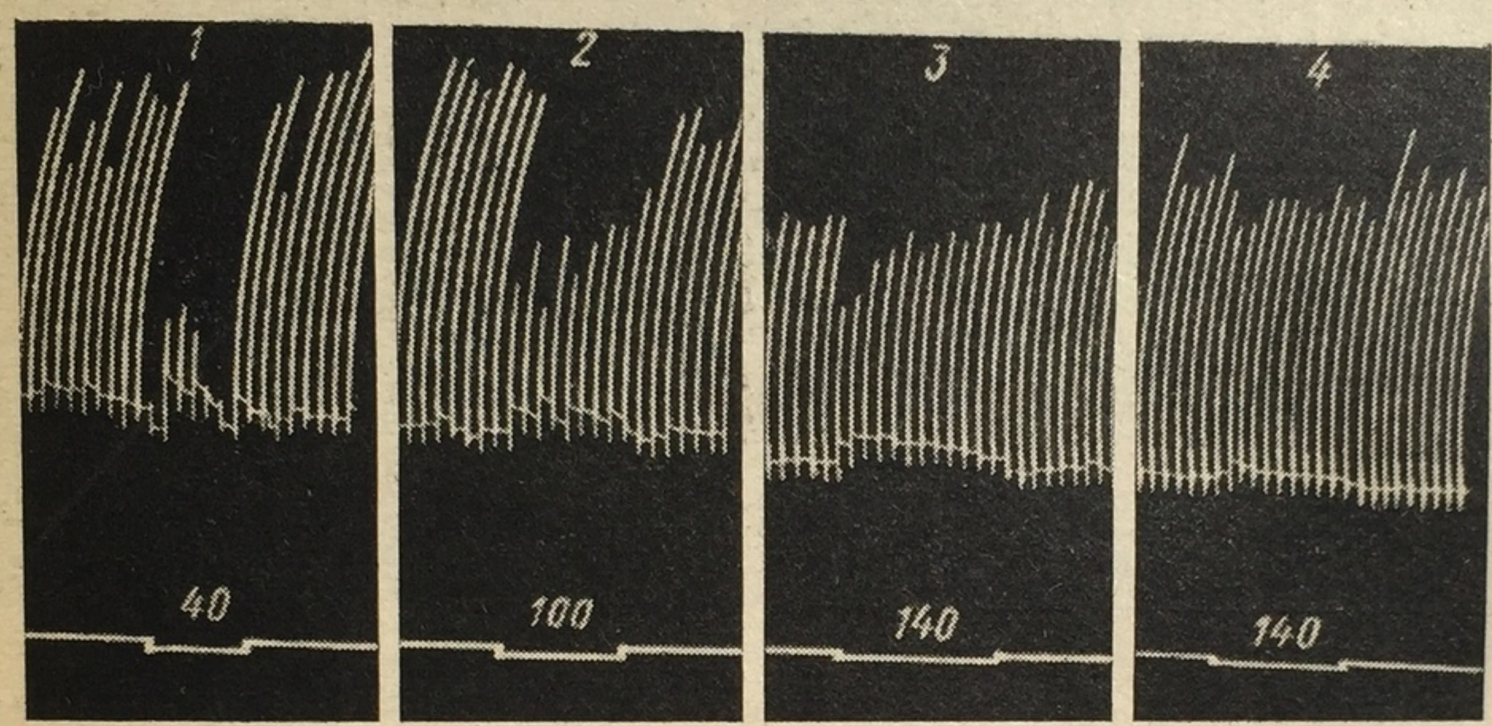


Рис. 18. Влияние морфина на торможение коленного рефлекса при раздувании воспаленного мочевого пузыря.

1 — до; *2* — после введения морфина (3 *мг/кг*); *3, 4* — после повторного введения 3 *мг/кг*. Цифры на отметке раздражения — интенсивность раздувания мочевого пузыря (в *мм. рт. ст.*).

механизма их активации). Изменение условий проведения висцероцептивных импульсов к нейронам переключения (V слой) в данном случае не может иметь решающего значения, поскольку не существует субстрата взаимодействия проприоцептивной и интероцептивной импульсации на промежуточных нейронах сегментарного уровня.

Обе группы фактов по висцеро-моторным соотношениям могут расцениваться как результат блокирования анальгетиками афферентного «ноцицептивного» потока от висцеральных рецепторов. Как уже подчеркивалось, на уровне сегментарного аппарата взаимодействие между афферентными системами может осуществляться в дорсальных зонах задних рогов спинного мозга. Поскольку анальгетики устраняют висцеро-моторные тормозные эффекты в отношении не только моно-, но и полисинаптических рефлекторных реакций без изменения амплитуды двигательных эффектов, следует заключить, что в исследованном диапазоне доз эти соединения не нарушают проведение импульсации по дискриминационным афферентным путям, через вставочные нейроны соб-

ственного ядра задних рогов до мотонейронов. Подавление реакций, связанных с «болевой» (ноцицептивной) импульсацией обусловлено воздействием анальгетиков на более дорсальные субстраты заднего рога или на специфические нейроны, участвующие в переключении висцеральной чувствительности.

Изменения функционального состояния рефлекторного центра при висцеральном ноцицептивном раздражении. Характерной особенностью синаптических воздействий на мотонейроны при висцеральной импульсации является их быстрое угасание при повторных раздражениях (П. Дуда и соавт., 1966). Амплитуда ПСП

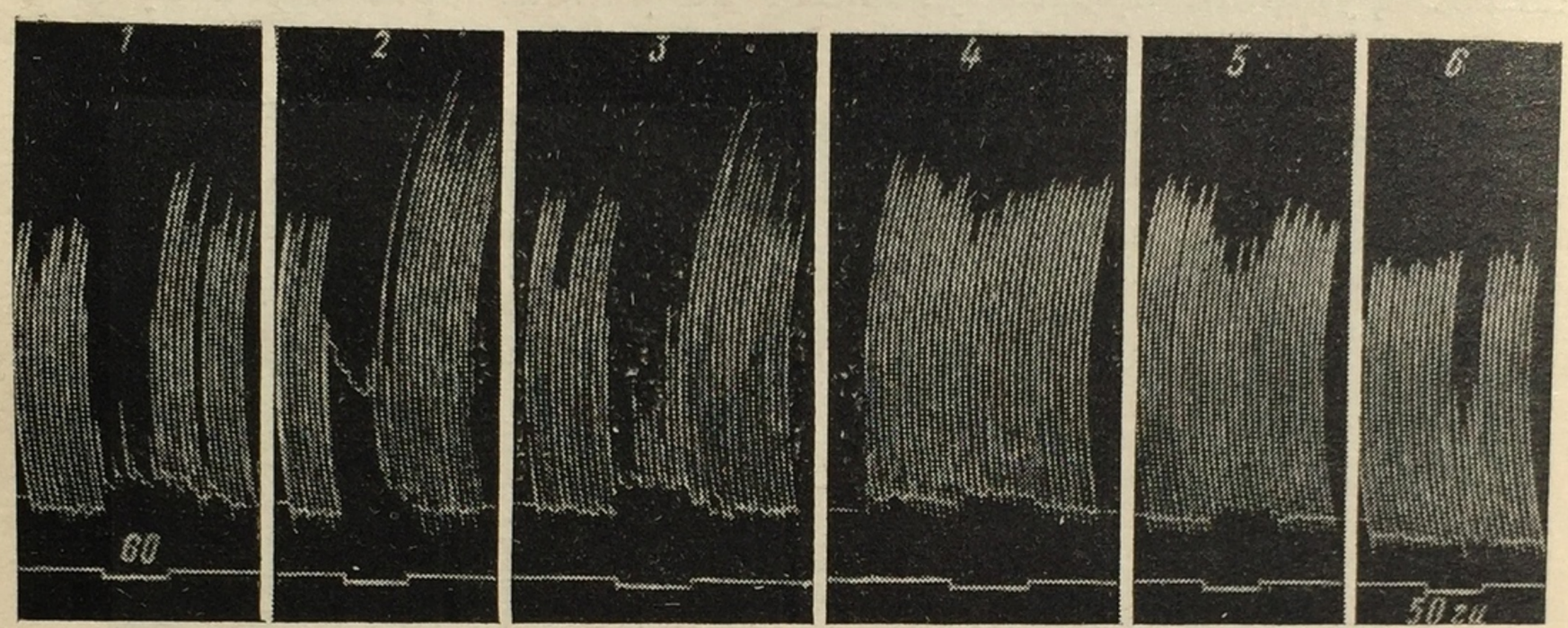


Рис. 19. Влияние промедола на интероцептивное и реципрокное торможение коленного рефлекса.

1 и *3* — раздувание мочевого пузыря; *2* — раздражение малоберцового нерва; *4, 5* — раздувание мочевого пузыря после введения промедола (5 *мг/кг*); *6* — раздражение малоберцового нерва на фоне промедола. Цифры на отметке раздражения — интенсивность раздувания мочевого пузыря (в *мм рт. ст.*), под отметкой — частота раздражения малоберцового нерва.

у мотонейронов сгибателей или разгибателей уменьшается с каждым последующим стимулом, и тем скорее, чем выше частота стимуляции. Это может быть отчасти связано с деполяризацией центральных терминалей висцеральных афферентных волокон (ПАД), что приводит к уменьшению притока висцеральных импульсов или с ослаблением эффективности синаптической передачи в висцеро-моторных дугах. Передача интероцептивной импульсации к спинальным мотонейронам происходит при обязательном участии вставочных элементов межсегментарных и сегментарных промежуточных нейронов. По данным П. Г. Костюка и соавторов (1968), все исследованные ими промежуточные нейроны реагировали на висцеральные и соматические раздражения. При этом особенности возбуждения различных промежуточных нейронов в ответ на раздражение чревного нерва не отличаются существенно от реакции на соматическое раздражение.

Таким образом, уже на спинальных промежуточных нейронах осуществляется взаимодействие висцеральной и соматической импульсации. Столкновение двух потоков импульсов на одних и тех же нервных элементах, особенно если они обладают невысоким

исходным уровнем функциональной подвижности, согласно концепции Н. Е. Введенского может явиться причиной развития торможения.

В связи с этим для анализа механизма действия анальгетиков на интероцептивное торможение и механизма возникновения этого торможения представляло интерес специально изучить изменение лабильности рефлекторных центров спинного мозга при интероцептивной импульсации и влияние анальгетиков на эти сдвиги лабильности (А. В. Вальдман, 1958г). Регистрировались биопотенциалы большеберцовой мышцы в ответ на электрическое раздражение малоберцового нерва (подробно методику см. А. В. Вальдман, 1957б). В качестве интероцептивного (ноцицептивного) раздражения применялось раздувание мочевого пузыря через канюлю, вставленную в мочеиспускательный канал. При этом во всех случаях наблюдалась аналогичная закономерность: первоначальный характер ответных биотоков во время интероцептивного раздражения мало чем отличался от нормы, однако развитие пессимального торможения происходило значительно скорее. Следовательно, при ноцицептивном интероцептивном раздражении функциональная устойчивость рефлекторного центра спинного мозга снижается. Поскольку сами мотонейроны способны к длительной деятельности в течение значительно больших периодов времени, чем определялось в наших опытах, то развитие пессимальной реакции следует поставить в связь с процессами, происходящими в промежуточных нейронах.

Для того чтобы судить о влиянии анальгетиков на изменения лабильности нервных центров, вызванные интероцептивным раздражением, мы применили эти вещества в дозах 1,5—3 *мг/кг* для морфина и 1—2 *мг/кг* для промедола. При этом учитывалось, что в указанных дозах анальгетики предупреждают торможение рефлекторных реакций при раздражении внутренних органов и не влияют еще заметным образом на лабильность флексорного центра спинного мозга.

Во всех случаях морфин и промедол препятствовали возникновению или уменьшали скорость развития пессимального торможения, вызванного интероцептивным раздражением. На рис. 20 представлен опыт, в котором малоберцовый нерв раздражали стимулами оптимальной частоты (20 *имп/сек*) в течение 20 секунд. При этом в мышце регистрировались синхронные с раздражением высоковольтные рефлекторные биопотенциалы (*а*). Во время висцерального ноцицептивного раздражения рефлекторные биотоки в течение первой секунды раздражения воспроизводятся, но уже к пятой секунде тетанизации ответная реакция по существу отсутствует (*б*). Морфин в дозе 3 *мг/кг* не повлиял на характер рефлекторных биопотенциалов (*в*), но на фоне действия анальгетика раздувание мочевого пузыря больше не сопровождалось угнетением амплитуды биотоков. Пессимальное торможение не развивалось. Принципиально однотипные результаты были получены и с промедолом.

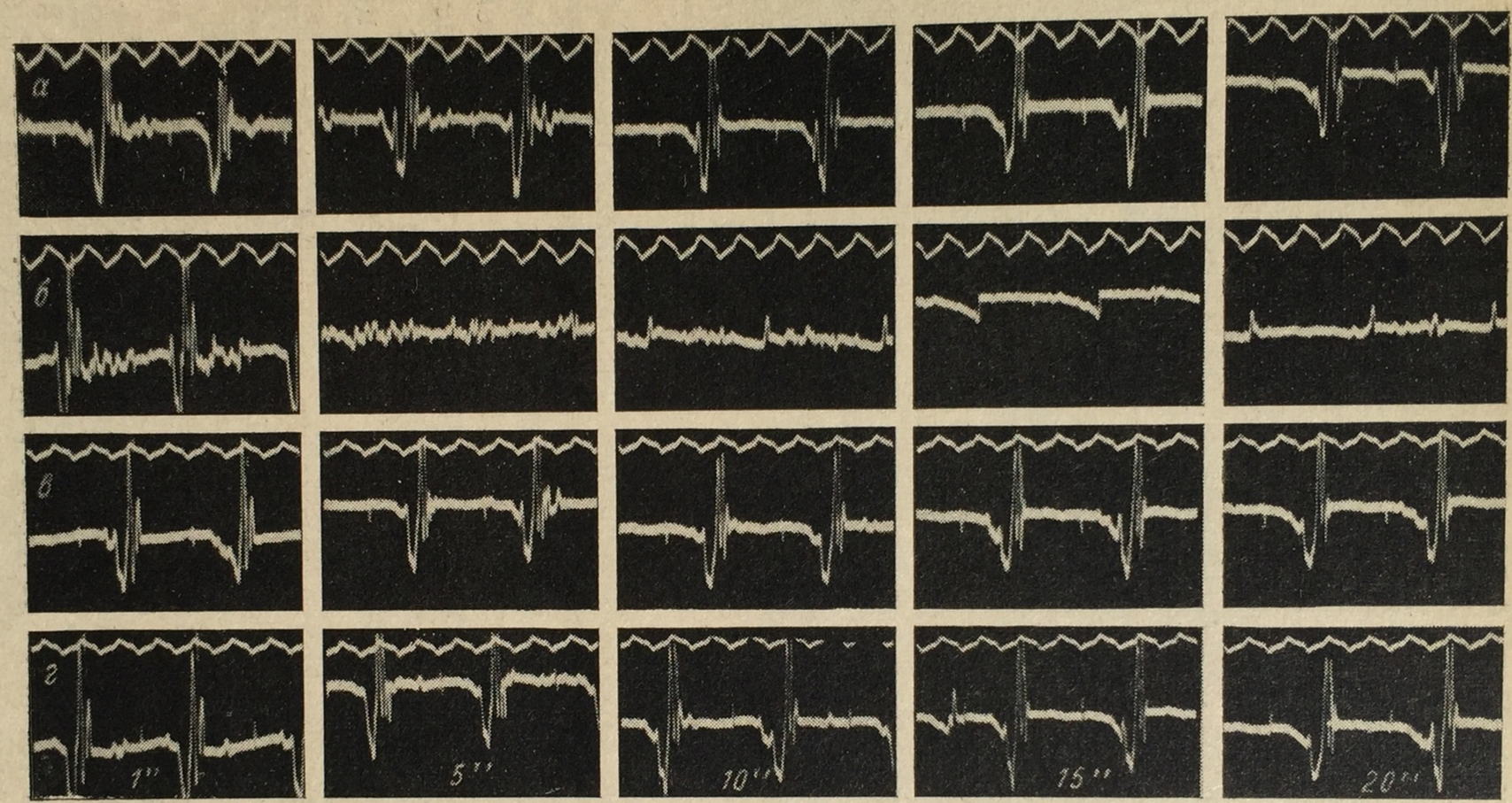


Рис. 20. Влияние морфина на изменение функционального состояния рефлекторного центра при интероцептивном раздражении.

а — рефлекторные биотоки на 1, 5, 10, 15 и 20-й секунде раздражения (20 *имп/сек*); *б* — то же на фоне раздувания мочевого пузыря до 100 *мм рт. ст.*; *в* — рефлекторные биотоки после введения морфина (*3 мг/кг*); *г* — то же на фоне раздувания мочевого пузыря до 100 *мм рт. ст.*

Таки
личных
частоты
быстро
жению
вается
спинно
Анальг
пессим
жением
не изм
тельно
ствия
роцепт
роцепт
флекс
Нед
логиче
однако
нейрон
можен
ществ
Ка
при по
(пресы
ности
ляют
ральн
мальн
более
цепти
угаса
гетик
И
некот
прои
его.
нерв
тормо
прив
нах
нов
более
гети
чаю
реф
ния
песс
цепи

Таким образом, взаимодействие двух потоков импульсов с различных афферентных систем, так же как и простое увеличение частоты раздражения афферентного нерва, благоприятствует более быстрому развитию пессимального торможения, приводит к снижению функциональной устойчивости. Основной процесс разыгрывается в нейронах и синапсах собственного ядра задних рогов спинного мозга и вставочных нейронов промежуточного полюса. Анальгетики препятствуют развитию (или уменьшают скорость) пессимального торможения, вызванного интероцептивным раздражением. Ввиду того, что в применявшихся дозах эти вещества не изменяют существенным образом лабильности центров сгибательного рефлекса, то очевидно, что благоприятный эффект действия анальгетиков связан с их влиянием на пути передачи интероцептивных импульсов. Это происходит еще до того, как интероцептивное раздражение достигает вставочных нейронов дуги флексорного рефлекса.

Недостаточно исследовано, какие нейроны являются морфологическим субстратом передачи интероцептивных импульсов, однако, видимо, их лабильность ниже лабильности вставочных нейронов дуги флексорного рефлекса, так как пессимальное торможение в них развивается от меньших доз анальгетических веществ.

Как уже упоминалось, вегетативные влияния на мотонейроны при повторной стимуляции быстро угасают либо от развития ПАД (пресинаптическое торможение), либо от ослабления эффективности висцеральной стимуляции. Поскольку анальгетики ослабляют ПАД, и в такой ситуации должны были бы усилить висцеральное торможение, вызываемое длительной стимуляцией (пессимальное торможение), а на самом деле происходит обратное, то более вероятно второе предположение — об ослаблении интероцептивной импульсации в ходе раздражения и о более быстром угасании висцероцептивной импульсации на фоне действия анальгетиков.

Известно, что для развития пессимальной реакции требуется некоторое время, в течение которого нервный субстрат либо воспроизводит заданный пессимальный ритм, либо трансформирует его. Только после определенной степени утомления (истощения) нервных клеток в них складываются предпосылки для развития торможения. Как раз такая ситуация необходима для развития привыкания (habituation), развивающегося во вставочных нейронах дуги флексорного рефлекса. Это происходит в части нейронов IV—V слоев, получающих афферентную импульсацию через более дорсальные нейроны заднего рога (Wickelgren, 1967). Анальгетики, как было показано выше, в соответствующих дозах облегчают развитие пессимального торможения в дуге флексорного рефлекса, т. е. способствуют развитию торможения (или привыкания) во вставочных нейронах этой рефлекторной дуги. Устранение пессимального торможения, связанного с интероцептивной ноцицептивной стимуляцией, анальгетиками в дозах, не изменяющих

лабильности дуги флексорного рефлекса, свидетельствует о том, что влияние этих веществ связано с другими элементами спинного мозга, имеющими более непосредственное отношение к висцеральному афферентному входу.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ВСТАВОЧНЫХ НЕЙРОНОВ

Как следует из предыдущего изложения, один из существенных механизмов возникновения боли связан с взаимодействием афферентной импульсации, поступающей по быстрым и медленным проводящим системам к интегративным элементам сегментарного аппарата спинного мозга. В связи с этим большой интерес представляет выявление характера действия наркотических анальгетиков на биоэлектрическую активность вставочных нейронов, имеющих непосредственное отношение к интегративным процессам.

По распространенным представлениям, наркотические анальгетики обладают способностью избирательно угнетать вставочные нейроны спинного мозга. Однако такое заключение основано на косвенном факте — более выраженном действии анальгетиков на полисинаптические реакции. Подобное объяснение может иметь только временный характер, так как совершенно необходимо уточнение того, о каких, конкретно, морфологических образованиях идет речь.

В различных физиологических процессах участвуют совершенно разные системы вставочных нейронов. Отдельные клетки могут иметь противоположную функцию (возбуждающие или тормозные нейроны). Определенная зональность клеточной организации серого вещества сегмента спинного мозга (Rexed, 1954), большое разнообразие клеточных форм (Г. П. Жукова, 1958; Szentagothai, 1964) уже сами по себе предполагают значительную дифференциацию ответных реакций на фармакологические воздействия, поэтому эффект анальгетиков не может быть квалифицирован таким общим понятием, как «угнетение вставочных нейронов». Кроме того, само по себе определение изменений деятельности одиночных нейронов под влиянием анальгетиков еще недостаточно. Необходимо увязать между собою функциональные сдвиги и морфологическую принадлежность этих нейронов. Исследования подобного рода были проведены в нашей лаборатории В. П. Лебедевым (1961в) и Ю. Д. Игнатовым (1970а, б; 1971).

Основной субстрат координации расположен в тех зонах спинного мозга, куда приходят афферентные каналы соответствующих рецептивных полей. Сегментарный уровень имеет собственный, достаточно сложный, интрацентральный аппарат в виде системы проприоспинальных нейронов и желатинозной формации. Физиологическая роль желатинозной субстанции изучена еще недостаточно. В немногих исследованиях высказывались предположения

о роли ее в ноцицептивных реакциях (Ranson, 1915; Pearson, 1952; Melzack, Wall, 1965), в процессах общего торможения (И. С. Беритов, А. Бакурадзе, 1943; Т. К. Иоселиани, 1961), в осуществлении висцеро-моторных реакций (А. В. Вальдман, 1957б), в контроле афферентного входа (Wall, 1962). Фармакологическое исследование желатинозной формации, по существу, еще не начиналось, поэтому основное внимание в изысканиях В. П. Лебедева и Ю. Д. Игнатова было уделено нейронам дорсальной части заднего рога.

Эксперименты проводились на кошках. Внеклеточное отведение биоэлектрической активности отдельных вставочных нейронов осуществлялось стеклянными микроэлектродами, заполненными 2,5 М раствором KCl и 0,5 М раствором феррицианида. Локализация кончика электрода определялась на серийных срезах мозга по цветной метке, наносимой ионофоретическим способом, через отводящий микроэлектрод. Электроды вводились с латеральной поверхности спинного мозга. Отведение производилось от элементов желатинозного вещества, перикорнуальных нейронов, ядер заднего рога (собственного, комиссурального, сетчатого), из промежуточной зоны, а также от вставочных нейронов переднего рога на уровне поясничных сегментов спинного мозга.

Оказалось, что как физиологические, так и фармакологические особенности вставочных нейронов значительно зависят от локализации и характера импульсной активности. Своеобразие фоновой активности отдельных вставочных нейронов, видимо, отражает существенные стороны их строения и физиологических свойств, что, в частности, может быть использовано для дифференцирования этих, самых многочисленных, элементов спинного мозга.

По данным В. П. Лебедева, в дорсальной части заднего рога были обнаружены единицы, генерирующие разряды правильного ритма с частотой 10—26 *имп/сек*. Внутривенное введение морфина в дозе 10 *мг/кг* вызывало очень непродолжительные изменения в характере ритмической активности только в течение первых 1—2 минут, после чего частота разрядов полностью восстанавливалась. Только в двух случаях ритмически разряжающиеся нейроны полностью утратили свою активность (рис. 21, *а*). В собственном ядре задних рогов и промежуточной зоне преобладали групповые разряды. Число разрядов в группе составляло 6—15, с ритмом не выше 300 *имп/сек* и частотой повторяемости групп не выше 10 в секунду. Морфин в дозах 10—20 *мг/кг* не оказывал существенных и однонаправленных изменений в характере импульсной активности. У части нейронов ритм разрядов несколько урежался, у других — учащался. Интервал между групповыми разрядами возрастал (рис. 21, *б*). Эти наблюдения свидетельствуют, что морфин способен изменять активность лишь небольшого числа вставочных нейронов спинного мозга, проявляя сугубую избирательность в действии на определенные типы вставочных нейронов.

Подробный анализ действия морфина на нейроны дорсальной части заднего рога (II, III, IV слои) был выполнен Ю. Д. Игнато-

вым на ненаркотизированных обездвиженных кошках. Средняя частота импульсной активности нейрона — наиболее распространенный показатель оценки функционального состояния одиночных нервных клеток — не позволяет выявить периодических флюктуаций в частотно-временном распределении разрядов, т. е. в том процессе, посредством которого осуществляется кодирование функционального содержания импульсной активности. В связи с этим, с целью установления возможных изменений в характере временного распределения разрядов нейронов желатинозного вещества

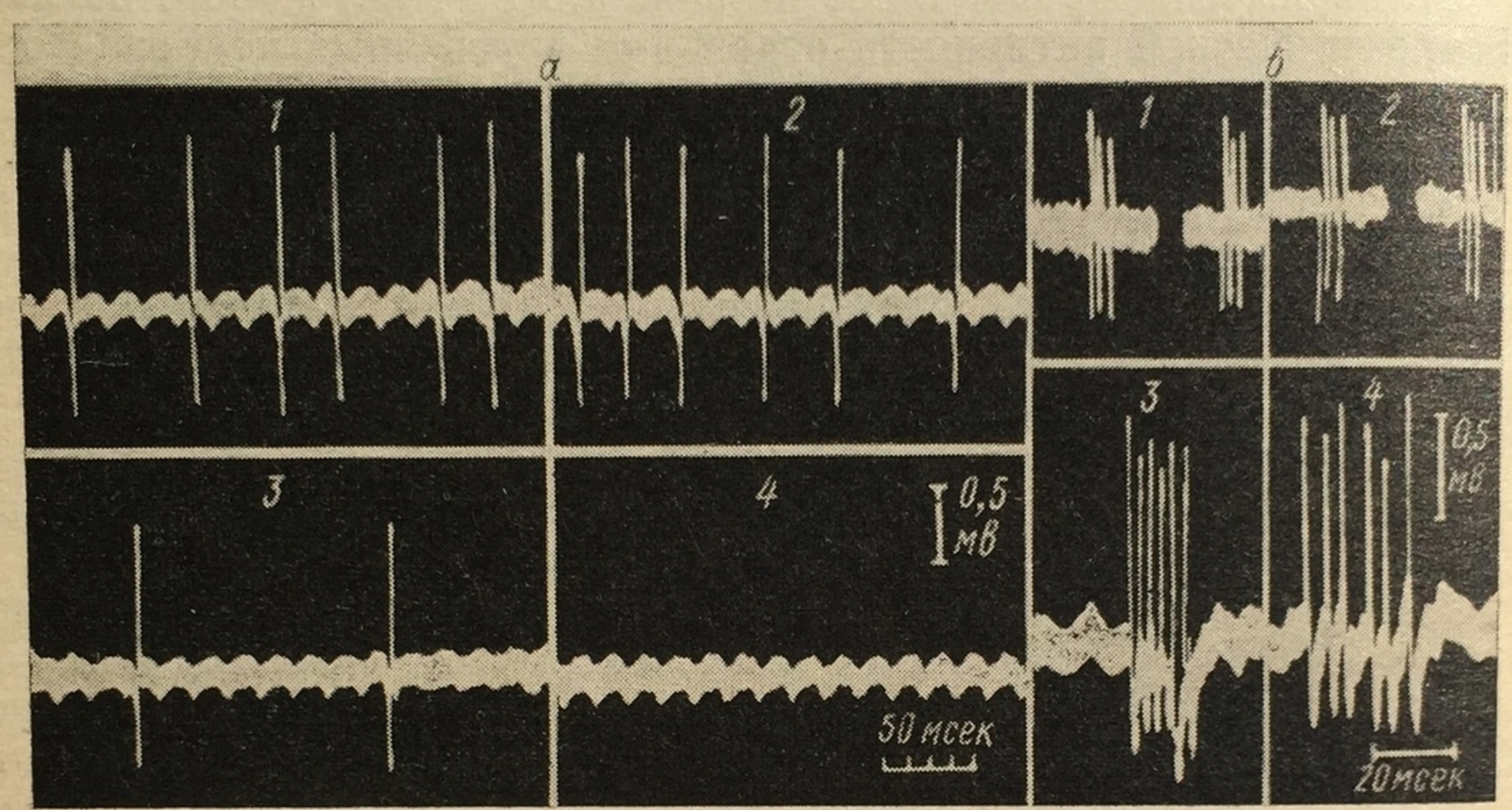


Рис. 21. Влияние морфина на импульсную активность одиночных вставочных нейронов.

а — спонтанная ритмическая активность до (*1*) и после (*2, 3, 4*) введения морфина (10 *мг/кг*) соответственно через 10 секунд; 3 и 5 минут; *б* — спонтанные групповые разряды двух вставочных нейронов до (*1, 3*) и после (*2, 4*) введения морфина (10 *мг/кг*)

спинного мозга, возникающих под влиянием морфина, Ю. Д. Игнатов оценивал не только импульсную активность с учетом обычных, широко используемых показателей (средняя частота, средний межимпульсный интервал, гистограммы распределения интервалов и т. д.), но и применил метод математического статистического анализа (графики функции ожидаемой плотности распределения разрядов после каждого предыдущего разряда), позволяющий выявить характер частотно-временного распределения разрядов. Функция ожидаемой плотности разрядов определялась в течение 1 секунды после каждого импульса. Построение графика осуществлялось с осциллограмм, посредством накопительной матрицы.

Согласно статистическому значению функции ожидаемой плотности ее «равномерный» характер обусловлен независимым, случайным распределением фоновых разрядов, что происходит, очевидно, благодаря асинхронной синаптической бомбардировке данного нейрона. «Неравномерный» график этой функции (появление периодических волн) свидетельствует о статистической зависи-

мости распределения интервалов как внутри группы импульсов, так и между отдельными группами разрядов. Весьма вероятно, что такая статистическая зависимость присуща нейронам, испытывающим сильную синхронную синаптическую бомбардировку, следствием чего является длительная деполяризация, на вершине которой возникают потенциалы действия.

По данным Ю. Д. Игнатова (1970а), нейрональные элементы, имеющие сходную среднюю частоту фоновой импульсной активности, концентрируются в определенных зонах дорсального рога. Большинство элементов желатинозной субстанции обладает спонтанной активностью с частотой 1—20 *имп/сек*. Импульсная активность этих элементов проявлялась, как правило, нерегулярными разрядами. Регулярные разряды обнаружены у нейронов, преимущественно локализованных в дорсо-латеральной части заднего рога. Совсем редко встречались элементы с групповыми разрядами. В соответствии с функцией ожидаемой плотности все спонтанно активные элементы заднего рога были разделены на две группы: нейроны с «равномерным» и «неравномерным» графиками функции ожидаемой плотности.

Эффект морфина в отношении нейрональных элементов дорсальной части заднего рога обнаруживался в диапазоне доз 1—3 *мг/кг* и проявлялся преимущественно увеличением, реже — снижением частоты фоновых разрядов. В отдельных случаях морфин не изменял средней частоты разрядов.

Анализ зависимости изменения средней частоты разрядов от их локализации показал, что облегчающий эффект морфина преимущественно обнаруживается у нейронов желатинозной субстанции (III слой), и значительно реже и в меньшей степени выражен в отношении нейронов II и IV слоев. Однако облегчающий эффект морфина, проявляющийся увеличением средней частоты разрядов, не является аналогичным в отношении желатинозных нейронов с различными типами импульсной активности и функцией ожидаемой плотности. Так, у нейронов желатинозного вещества, фоновая импульсная активность которых была представлена нерегулярными единичными разрядами с независимым их распределением во времени («равномерный» характер графика функции ожидаемой плотности), увеличение средней частоты не сопровождалось изменениями типа импульсной активности и функции ожидаемой плотности (рис. 22, *а*). В то же время у элементов с регулярным и групповым типом фоновых разрядов, у которых выявлялась статистическая зависимость в распределении разрядов («неравномерный» характер графика функции ожидаемой плотности) учащение разрядов под влиянием морфина в дозах 1—2 *мг/кг* происходило с одновременным изменением типа разрядов и функции ожидаемой плотности, которая становилась «равномерной» (рис. 22, *б*).

Представленные данные дают основание предполагать, что после введения морфина в дозах 1—3 *мг/кг* импульсная активность нейронов, у которых изменилось частотно-временное распре-

деление разрядов, имеет иной информационный смысл, по сравнению с фоновой активностью. Весьма вероятно, что облегчение импульсной активности желатинозных нейронов, проявляющееся неодинаковыми изменениями функции ожидаемой плотности и временным распределением разрядов, обусловлены различным воздействием морфина на механизмы генерации импульсной активности и, по-видимому, связаны с нарушением как сегментарных,

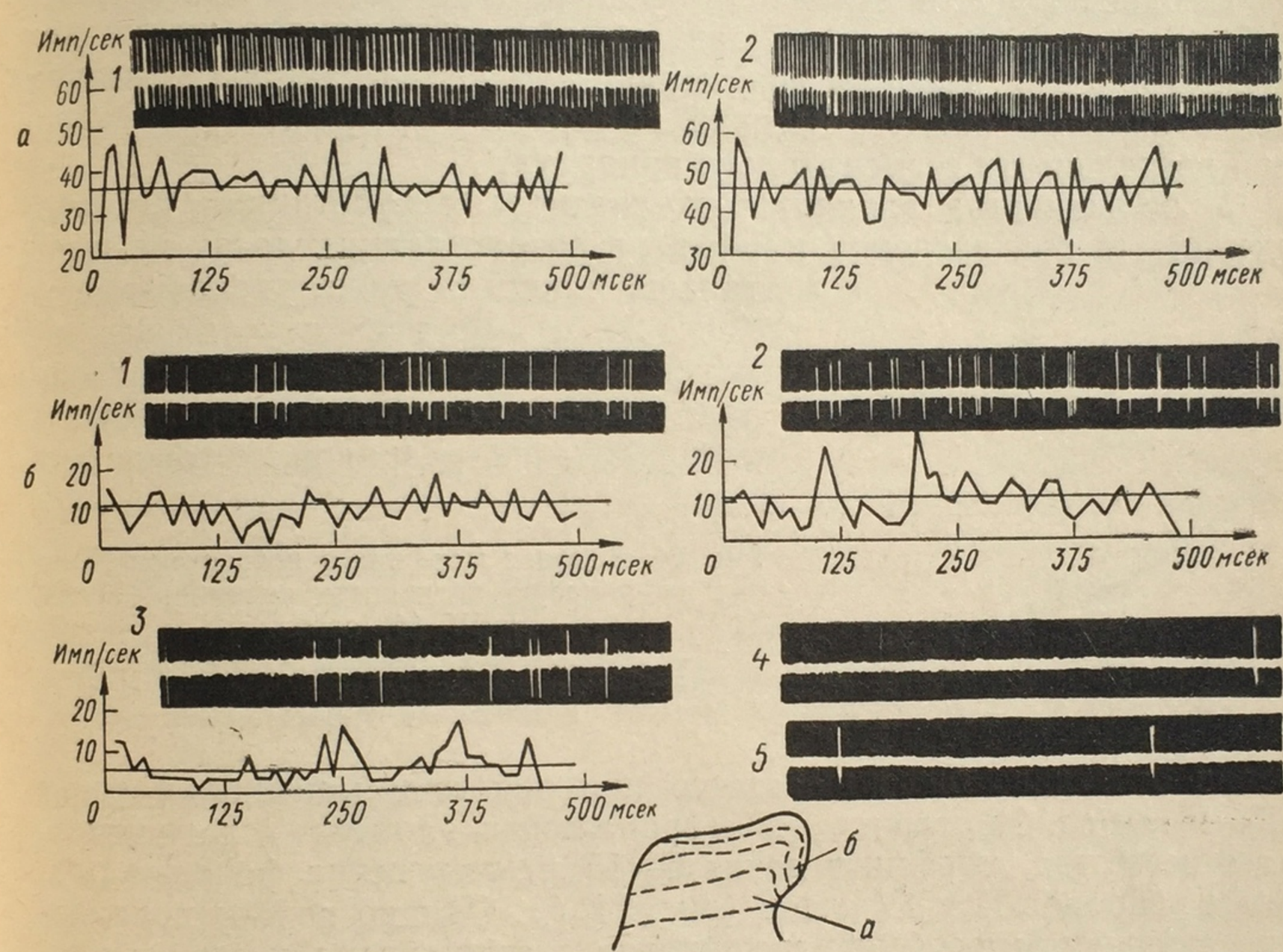


Рис. 23. Влияние морфина на активность нейрональных элементов, локализованных в IV (*а*) и II (*б*) слоях серого вещества заднего рога.

1 — фоновая импульсная активность; *2* — импульсная активность после введения морфина в дозе 2 *мг/кг*; *3, 4, 5* — после введения морфина соответственно в дозах 6, 8 и 10 *мг/кг*. Остальные обозначения те же, что на рис. 22.

так и надсегментарных влияний, регулирующих фоновую активность нейронов данной области.

Морфин в дозах 1—3 *мг/кг*, по данным Ю. Д. Игнатова, снижал или не оказывал существенного влияния на среднюю частоту разрядов нейронов, расположенных в IV и II слоях (рис. 23) серого вещества. Однако об отсутствии влияния морфина в этой дозе, по-видимому, можно говорить только в отношении нейронов, локализованных в IV слое, так как действие морфина на нейрональную единицу II слоя проявлялось частотно-временным перераспределением фоновых разрядов, о чем свидетельствует изменение графика функции ожидаемой плотности. Можно предполагать, что сущность фармакологического воздействия в данном случае

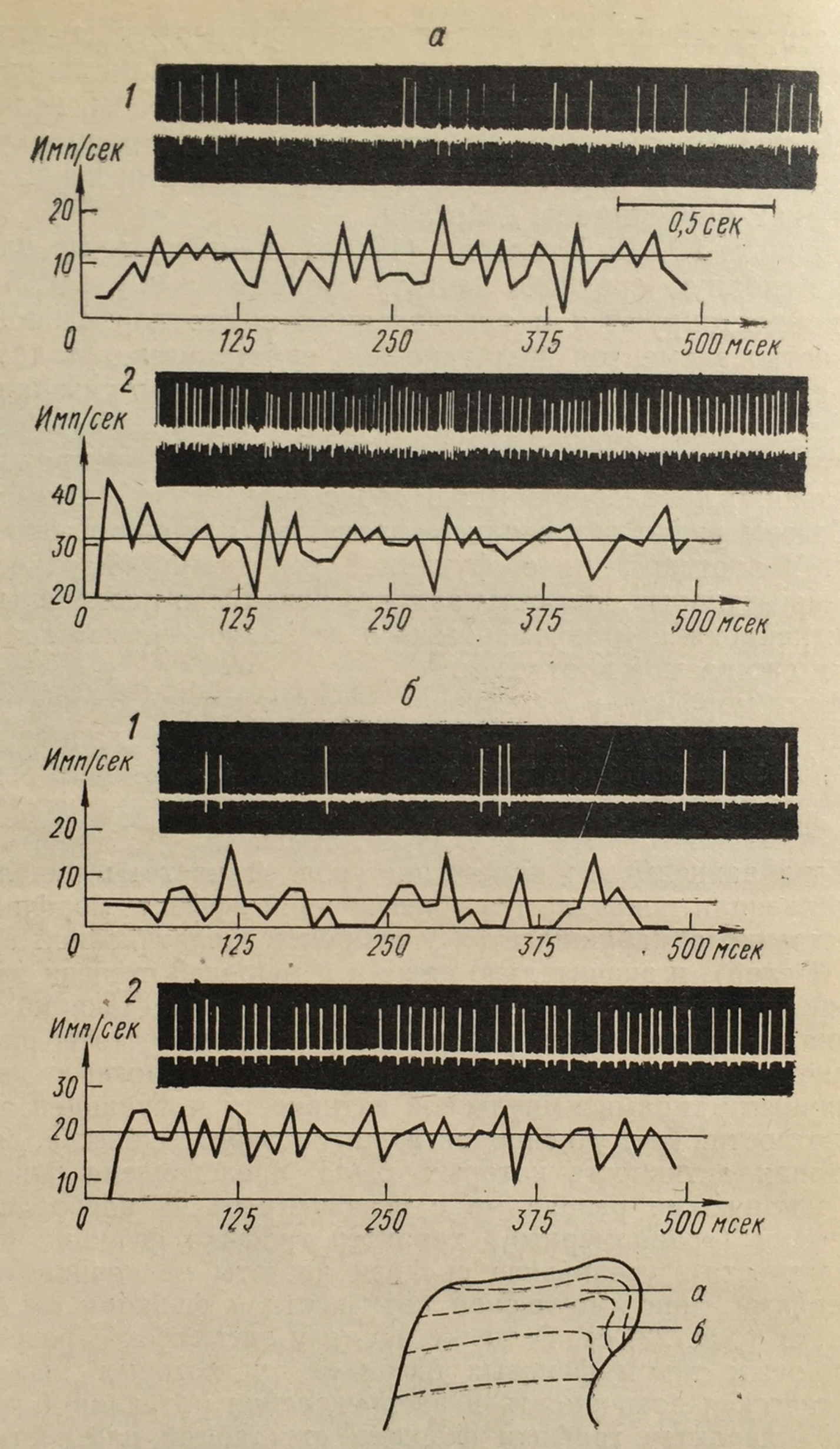


Рис. 22. Влияние морфина на активность двух (*а* и *б*) нейрональных элементов желатинозной субстанции.

1 — фоновая импульсная активность; *2* — импульсная активность после введения морфина в дозе 2 *мг/кг*. На графиках функции ожидаемой плотности, помещенных под каждой осциллограммой: по оси ординат — частота в *имп/сек*, по оси абсцисс — время в *мсек*. Внизу на схеме заднего рога спинного мозга представлена локализация отведения в каждом случае.

заключается в возникновении в нейроне импульсной активности другого функционального значения, по сравнению с нормой.

Таким образом, морфин в малых (анальгетических) дозах (1—3 *мг/кг*) обладает неоднозначным влиянием на нейроны заднего рога, локализованные в различных областях серого вещества и имеющие различные типы фоновой импульсной активности и характер временного распределения разрядов.

Неоднозначность изменения фоновой импульсной активности нейронов дорсальной части заднего рога обнаружена также при действии более высоких доз морфина в диапазоне, вызывающем более сильный анальгетический эффект и нарушение рефлекторной деятельности сегментарного аппарата.

У большинства элементов желатинозной субстанции фоновая активность при введении морфина в возрастающих дозах не угнеталась, а иногда даже увеличивалась (рис. 24, *а*). Во всех случаях эффект морфина в больших дозах сопровождался изменением частотно-временного распределения разрядов, которое осо-

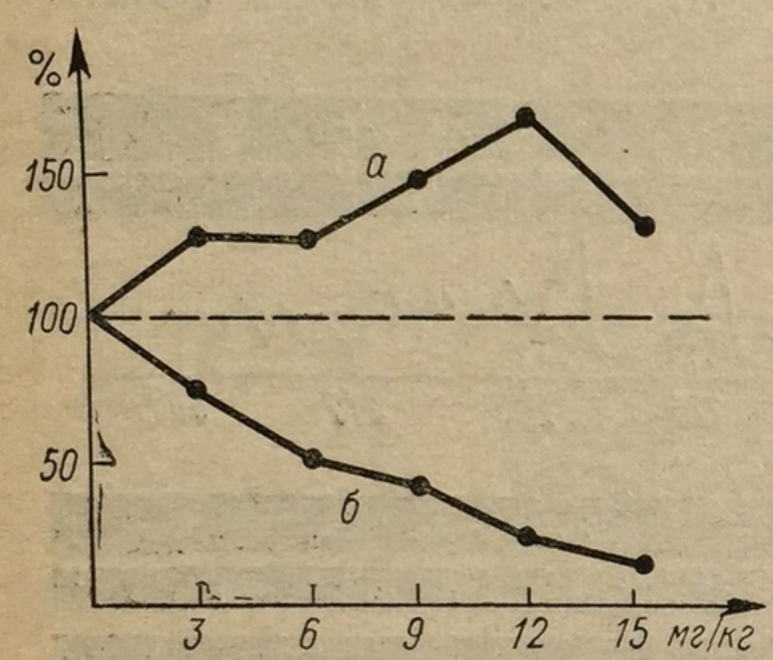


Рис. 24. Влияние морфина в возрастающих дозах на фоновую активность нейронов III (*а*) и IV (*б*) слоев.

По оси абсцисс — доза морфина в *мг/кг;* по оси ординат — изменение средней частоты в % к исходному уровню.

бенно отчетливо было выражено при действии морфина в дозах 12—15 *мг/кг*. В отличие от нейрональных элементов желатинозного вещества, морфин в дозах 6—15 *мг/кг* угнетал фоновые разряды нейронов II и IV слоев (рис. 24, *б*). Однако полное подавление активности, особенно у нейронов с групповыми и строго ритмическими фоновыми разрядами, обнаруживалось крайне редко. Депримирующий эффект морфина на нейроны II и IV слоев развивался пропорционально дозе. Под влиянием морфина в увеличивающихся дозах происходит не только снижение частоты разрядов, но и меняется характер их временного распределения. Таким образом, морфин усиливает фоновую активность желатинозных нейронов и угнетает, особенно отчетливо в больших дозах, спонтанные разряды клеток II и IV слоев.

Повышение фоновой импульсной активности нейронов желатинозного вещества под влиянием морфина в дозах, вызывающих у кошек отчетливый анальгетический эффект, возрастающий по мере увеличения дозы, по всей вероятности, имеет определенную причинную связь с возникновением обезболивающего действия. Как уже рассматривалось ранее, согласно гипотезе Melzack и Wall (1965), формирование «болевого импульса» и вовлечение специальной «системы действия», ответственной за боль, происходит тогда, когда выход с клеток IV слоя (Т-клетки) достигает определенного критического уровня, который в свою очередь,

определяется модулирующими влияниями желатинозной субстанции. Желатинозная формация посредством пресинаптического механизма ограничивает активацию клеток IV слоя через толстые и тонкие терминали, коллатерали которых оказывают облегчающее и тормозное действие на желатинозные нейроны (см. схему на рис. 4). Следовательно, усиление импульсной активности нейронов желатинозного вещества, происходящее под влиянием морфина, приводит к уменьшению эффективности тормозных воздействий на эти нейроны с тонких (ноцицептивных) волокон и к усилению механизма пресинаптического ограничения активации нейронов IV слоя, выходной сигнал которых в результате этого будет меньше критического уровня, необходимого для запуска «системы действия». Правомочность такого предположения подтверждается, на наш взгляд, данными о способности морфина в дозах 1—3 *мг/кг* и особенно в диапазоне доз от 6—15 *мг/кг*, угнетать фоновую активность нейронов IV слоя. Угнетение этих клеток может быть опосредовано активацией желатинозных нейронов и (или) возникает в результате прямого действия морфина на нейроны IV слоя.

Таким образом, усиление фоновой активности нейронов желатинозного вещества и подавление фоновых разрядов нейронов IV слоя, в результате чего уменьшается поток восходящих импульсов, запускающих «систему действия», могут рассматриваться как возможные способы анальгетического действия морфина на спинальном уровне. Возникновение кожной анальгезии, по данным ряда авторов (Melzack, Wall, 1965; Wall, 1967; Wagman, Price, 1969), может быть связано с изменением ответных реакций нейронов заднего рога, и вещества, вызывающие обезболивание, могут блокировать афферентную активацию этих нейронов.

Исходя из представления о роли клеток дорсальной части заднего рога в контроле афферентного входа, Ю. Д. Игнатовым (1970а, 1971) изучался характер их ответных реакций на одиночное и ритмическое раздражение кожного (n. suralis) и мышечного (n. gastrocnemius) нервов. С целью выяснить, могут ли нейроны желатинозной субстанции принимать участие в деполяризации первичных афферентных волокон как одного из основных способов контроля афферентного входа, производилось сопоставление частотно-временных параметров вызванных ответов этих клеток с временным течением потенциала задних корешков.

Обнаружено три типа ответов у элементов желатинозного вещества. Ответные реакции первых двух типов выявлены у нейронов, расположенных, как правило, во II и III слоях, фоновая активность которых была представлена нерегулярными или ритмическими разрядами. Вызванная активность этих нейронов возникала с латентным периодом 1,5—4 *мсек* и состояла из 5—8 потенциалов действия с частотой следования 100—300, реже 500 *имп/сек*. Морфин в малых, анальгетических дозах (1—3 *мг/кг*) не изменял, а в некоторых случаях даже усиливал активность данных нейронов желатинозной субстанции, вызванную раздражением кожного нерва.

Под влиянием морфина в больших дозах 4—10 *мг/кг* происходило угнетение ответных реакций желатинозных нейронов первых двух типов (рис. 25). В первую очередь и от меньших доз (4 *мг/кг*) подавлялись наиболее отставленные потенциалы действия (ПД). Амплитуда ЗКП при этом уменьшалась на 10—20%. После введения морфина в дозах 6—8 *мг/кг* наблюдалось дальнейшее снижение числа ПД, так что вызванный ответ состоял всего из 2—3 пиков. При действии морфина в дозе 10 *мг/кг* в ответ на раздражение возникали единичные ПД с латентным периодом 10—20 *мсек*. Величина заднекорешкового потенциала под

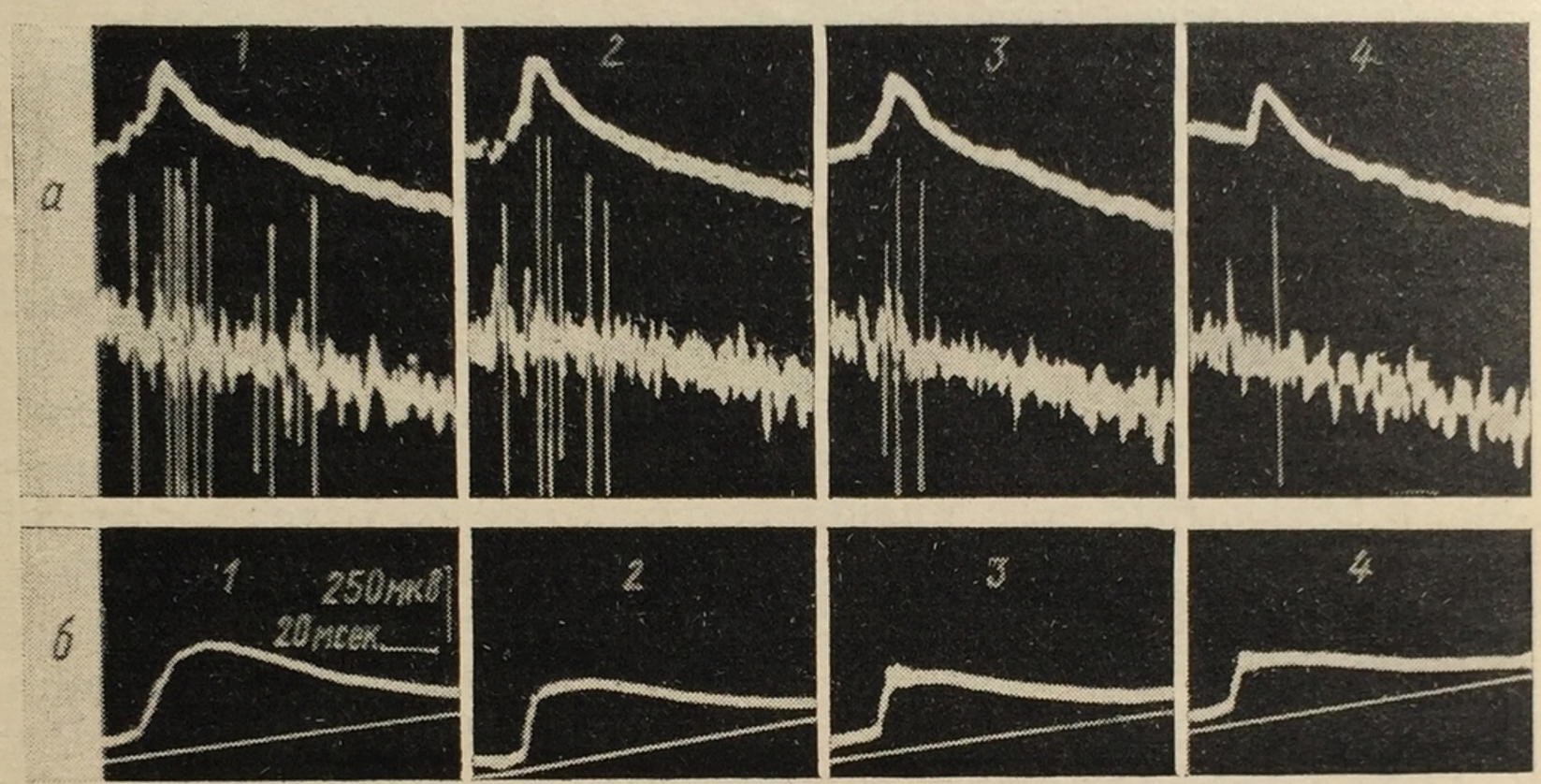


Рис. 25. Влияние морфина на ответные реакции нейрона желатинозной субстанции (*а*) и потенциалы задних корешков (*б*), вызванные раздражением кожного нерва.

1 — норма (на осциллограммах: верхний луч — ЗКП, нижний луч — ответ нейрона); *2, 3, 4* — после введения морфина соответственно в дозах 4, 8 и 10 *мг/кг*. Калибровка времени — 20 *мсек*; калибровка амплитуды 250 *мкв*.

влиянием морфина в этой дозе уменьшалась на 40—50%, что соответствует литературным данным. Однако морфин не вызывал полного подавления вызванной активности.

Таким образом, морфин оказывает двухфазное влияние на ответы нейронов желатинозной субстанции дорсо-латеральной части заднего рога. Примечательно, что угнетение способности этих нейронов отвечать на афферентное раздражение происходит под влиянием морфина в дозах, которые не изменяют или усиливают фоновую активность желатинозных клеток.

Интерпретация этих, на наш взгляд, интересных данных в настоящее время затруднительна. Можно предполагать, что морфин, усиливая фоновую активность желатинозных нейронов, способствует увеличению пресинаптического торможения в кожных коллатералях, возбуждающих желатинозные клетки, вследствие чего уменьшается эффективность возбуждающих синаптических влияний. Допускается существование механизма отрицательной обрат-

ной связи, ослабляющего, посредством пресинаптического контроля, возбуждение самих клеток желатинозного вещества.

Представленные данные о сходстве частотно-временных характеристик вызванных ответов желатинозных клеток с временным течением заднекорешкового потенциала и параллельность их изменений под влиянием морфина подтверждают предположение об участии некоторых нейрональных элементов данной области в возникновении первичной афферентной дополяризации волокон кожного нерва.

Морфин в дозах 2—10 *мг/кг* в значительной большей степени угнетал вызванные ответы желатинозных нейронов третьего типа, активность которых в норме не соответствовала временному течению потенциала задних корешков и была представлена одиночными разрядами с латентным периодом 40—60 *мсек*. Угнетение этих элементов под влиянием морфина (2 *мг/кг*) прогрессировало с увеличением дозы и проявлялось уменьшением числа вызванных импульсов и увеличением латентного периода первого импульса.

Заслуживает внимания анализ действия морфина на ответные реакции нейронов IV слоя, возникающие при супрамаксимальной стимуляции кожного нерва. Характер вызванной активности этих нейронов, полученных в опытах Ю. Д. Игнатова (1971), соответствует данным Wagman и Price (1969), которые на обширном материале показали, что ответ клеток IV слоя при сходных условиях раздражения состоит из появления активности, вызванной стимуляцией толстых и тонких волокон. В связи с этим дальнейшие исследования изменений ответных реакций нейронов IV слоя при сильном раздражении кожного нерва могут оказаться перспективными в выяснении сущности анальгетического действия морфина на спинальном уровне. По нашим данным, морфин, а по данным Wagman и Price, нембутал и фторотан избирательно подавляют ответные реакции этих клеток, связанные с раздражением тонких (ноцицептивных) волокон. Однако для окончательного выяснения этого вопроса применительно к морфину необходимо исследовать его действие на ответы нейронов IVслоя в условиях изолированной активации афферентных волокон различного спектра.

Морфин по-разному влиял на активность нейрональных элементов дорсальной части заднего рога при ритмическом раздражении кожного нерва. Нейрональные элементы этой области в норме неодинаково реагируют на ритмическое афферентное раздражение и характер их ответов не зависит от локализации и типа фоновых разрядов (Ю. Д. Игнатов, 1970б). Под влиянием морфина в малых дозах ритмически вызванная активность клеток желатинозной субстанции не менялась, а в одном случае даже усиливалась. Морфин в больших дозах (4—12 *мг/кг*) не повышал, а чаще угнетал активность при ритмическом раздражении. Пример угнетающего действия морфина на ритмически активируемый нейрон III слоя представлен на рис. 26. В этом случае функция ожидаемой плотности имела вид неравномерной кривой с двумя волнами, дающими представление о частоте потенциалов действия в групповом разряде и

о периодичности следования групповых разрядов, обусловленных синхронной синаптической бомбардировкой. Промежуточная часть графика отражает среднюю частоту разряда, возникающую вследствие асинхронной синаптической бомбардировки и (или) «ауто-

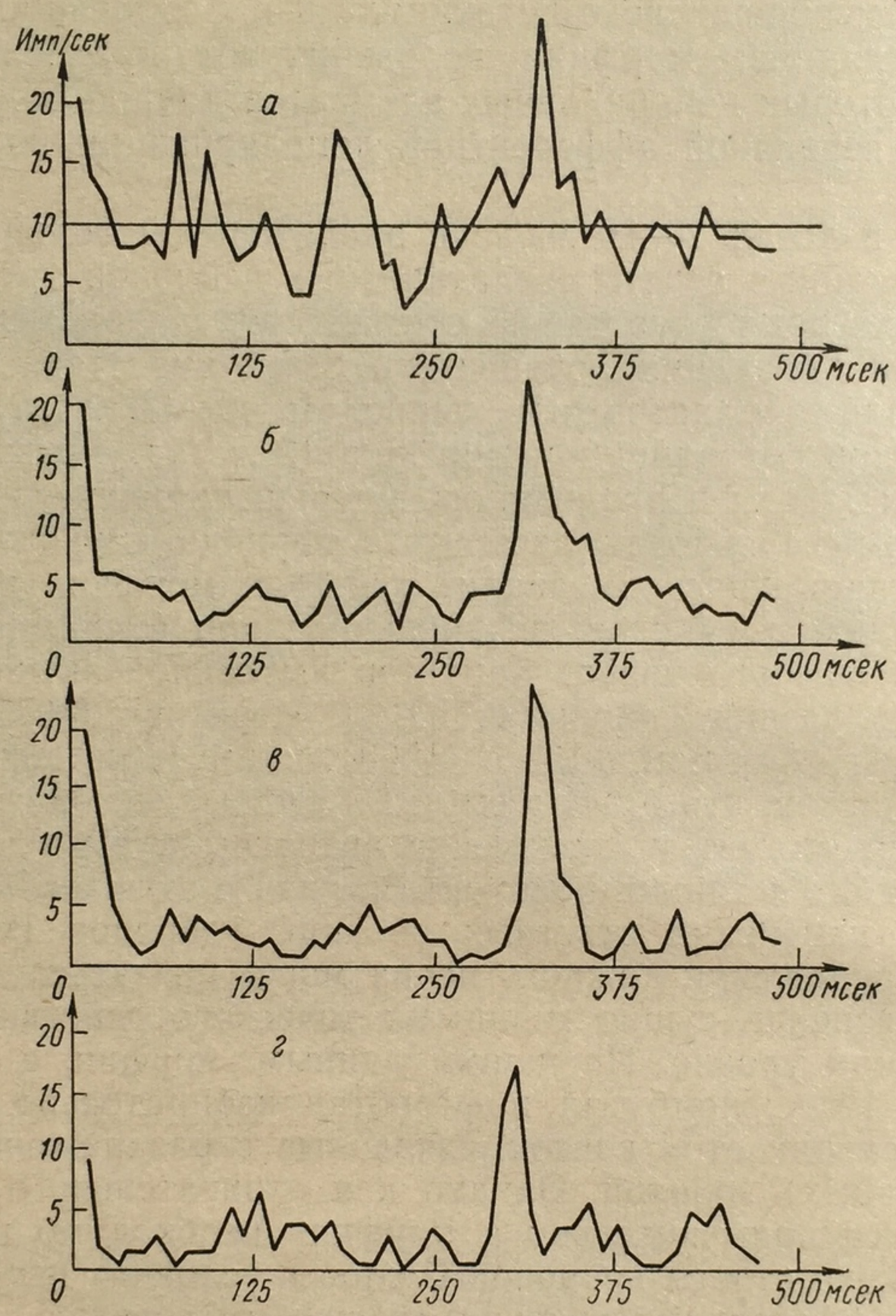


Рис. 26. Влияние морфина на импульсную активность нейронального элемента желатинозной субстанции при афферентном ритмическом раздражении.

а — график функции ожидаемой плотности в норме; *б*, *в*, *г* — после введения морфина соответственно в дозах 4, 6 и 8 *мг/кг*. По оси абсцисс — время в *мсек*; по оси ординат — частота в *имп/сек*.

ритмических» процессов деполяризации нейрона. Под влиянием морфина (4—6—8 *мг/кг*) не происходит качественного изменения «сигнала» (закодированного частотно-временным распределением групповых разрядов) на выходе ритмически активируемого нейрона, напротив, выявляется более четкое его выделение за счет «отфильтровывания» случайно возникающих потенциалов действия, не имеющих существенного информационного смысла.

В настоящее время трудно высказать определенное суждение о том, является ли угнетение единичных разрядов под влиянием морфина результатом непосредственного подавления эффективности асинхронной синаптической бомбардировки и «ауторитмических» процессов генерализации ПД или оно обусловлено относительным преобладанием других механизмов возникновения импульсной активности — быстро нарастающими волнами синаптической деполяризации. Более детально этот вопрос может быть исследован только с применением внутриклеточного отведения.

Таким образом, морфин оказывает неодинаковое влияние на нейроны заднего рога, проявляя определенную избирательность в характере эффекта на клетки с различной локализацией и импульсной активностью. Такая дифференцированность фармакологического эффекта морфина становится понятной, исходя из представлений о морфологической и функциональной неоднородности не только заднего рога, но даже отдельных его областей, например, желатинозной субстанции.

Функциональная гетерогенность желатинозного вещества, по-видимому, и обусловливает, что в основе различных центральных эффектов морфина (нарушение висцеро-моторных взаимоотношений, влияние на процессы контроля сегментарного афферентного входа и процессы передачи информации в высшие отделы центральной нервной системы) и в том числе его анальгетического действия лежит неодинаковое изменение нейрональной активности этой области. Следовательно, априорное представление об обязательном «угнетающем» действии морфина на отдельные нервные структуры, а, тем более, на активность нейронов, входящих в эту структуру, не должно доминировать в исследованиях по дальнейшему изучению центрального действия анальгетиков.

В этом направлении предстоит еще очень большая и трудоемкая работа по накоплению фактического материала для определения особенностей действия анальгетиков на разные типы (морфологические, функциональные) вставочных нейронов; изучению влияния на нейрохимические процессы разных типов вставочных нейронов спинного мозга, выявлению специфических путей активации этих нейронов и определению действия анальгетиков на передачу импульсации с первичных афферентных путей к промежуточным и эффекторным нейронам сегментарного уровня, а также на восходящие (вторичные) афферентные системы, изучению особенностей организации и фармакологической реактивности ассоциативных нейронов, соматических и висцеральных сегментарных рефлексов.

Глава II

ДЕЙСТВИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА НАДСЕГМЕНТАРНОМ УРОВНЕ

ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ «ПЕРВИЧНОЙ» И «ВТОРИЧНОЙ» БОЛИ

Различия в двух типах болевых ощущений — «первичной» и «вторичной» боли — связаны не только с периферическими проводниками и спинальными структурами, но и с различной организацией восходящих афферентных систем.

Классическим восходящим путем проведения «общей» чувствительности является спино-таламический тракт. Импульсы, проходящие по этим путям, связаны с болью (кожной, мышечной, от суставов и связок, от внутренних органов), зудом, щекоткой, температурной чувствительностью. Существует представление, что проведение «первичной» боли обусловлено прямыми сенсорными путями, восходящими от спинальных нейронов в антеро-латеральных столбах до ядер переключения зрительных бугров, и дальше — до постцентральной извилины коры.

Местом начала восходящих трактов являются нейроны промежуточной зоны спинного мозга — VI, VII, VIII слои. Аксоны большинства этих нейронов переходят через переднюю комиссуру и примыкают к спино-таламическому тракту. Волокна болевой и температурной чувствительности могут начинаться от перикорнуальных клеток, расположенных по медиальному, дорсальному и латеральному краям заднего рога. При антеро-латеральной хордотомии возникает ретроградная дегенерация этих нейронов. Имеется полное совпадение между сегментами спинного мозга, где мог быть обнаружен хроматолиз перикорнуальных нейронов, и дерматомами, в которых была утрачена болевая и температурная чувствительность.

Проведение возбуждения по спинно-таламическому тракту осуществляется тонкими миелиновыми и безмякотными волокнами. В антеро-латеральном квадранте спинного мозга, перерезка которого ведет к анальгезии, 55—60% всех волокон имеют диаметр до 2 *мк*. При стимуляции соматических и висцеральных нервов в зоне прохождения спинно-таламического тракта регистрируются ответные биопотенциалы, связанные с вовлечением А-гамма волокон этих афферентных нервов. Стимуляция соматических проводников вызывает ответ в контралатеральной половине спинного мозга, стимуляция висцеральных — билатеральный ответ, поэтому односторонняя перерезка спинного мозга сопровождается ипсилатеральной анальгезией, вовлекающей кожу, мышцы, фасции, сухожилия и кости, но не внутренние органы. Только двусторонняя перерезка может устранить висцеральную боль.

Общее число волокон спино-таламического тракта намного меньше числа волокон задних путей. На этом основании Ruch (1955) предполагает возможность взаимодействия соматических и висцеральных «болевых» импульсов на уровне одних и тех же нейронов спинного мозга, что, в частности, может лежать в основе феномена «отраженной боли».

У кошек, в отличие от приматов, в латеральном канатике проходит еще одна сепаратная восходящая система — спино-цервико-таламический путь — с переключением на уровне верхних шейных сегментов. Дорсальный отдел этого тракта имеет отношение к возникновению болевых реакций.

На уровне продолговатого мозга волокна спино-таламического тракта, проводящие боль, занимают зону дорсальнее нижних олив, распространяясь медиально в срединную часть бульбарной ретикулярной формации вблизи медиальной петли. Пути проведения болевой и температурной чувствительности от тканей лица и головы сходятся в каудальном отделе спинального ядра и тракта тройничного нерва (n. gelatinosus tr. spinalis) и после переключения восходят в виде бульбо-таламического тракта.

На уровне зрительных бугров происходит смешение афферентных путей болевой и температурной чувствительности с волокнами тактильных и проприоспинальных путей, восходящих по задним столбам через медиальную петлю. Таким образом, в ядрах зрительных бугров прерываются афферентные пути всех видов чувствительности (за исключением волокон от обонятельных рецепторов). Это переключение осуществляется в сравнительно небольшой группе клеточных скоплений, которые именуются как «ядра переключения» «специфические ядра». Все сенсорные пути прерываются в n. ventralis posterolateralis (для импульсации, идущей по спино-таламическому тракту) и в n. ventralis posteromedialis (для бульбо-таламического тракта).

Таламо-кортикальные нейроны проецируют свои аксоны в сенсорные зоны коры. У разных видов животных в каждом полушарии имеется двойственное представительство чувствительности: сомато-сенсорные зоны I и II. В I зоне (гомолог постцентральной извилины приматов) представлена только ипсилатеральная чувствительность. В сомато-сенсорную зону II поступают импульсы с обеих половин туловища, но в большей степени с контралатеральной стороны. В те же зоны адресуется висцероцептивная импульсация, так что эти области полушарий являются, по существу, зонами сомато-висцеральной чувствительности.

Скорость проведения нервного возбуждения в пределах специфической афферентной системы велика.

Функциональное значение этой системы состоит в проведении дискретных импульсов определенной качественной характеристики и локализованности. Однако электрофизиологический метод не дает возможности судить, связаны ли регистрируемые сигналы с «болевым» раздражением, так как аналогичные биопотенциалы возникают и при чисто тактильном раздражении.

Биоэлектрический потенциал, отводимый с того участка коры больших полушарий, куда осуществляется проекция афферентных путей, представляет собою электроположительную волну, вслед за которой могут возникать вторичные колебания флюктуирующей полярности. Этот «первичный ответ» возникает в коре даже на одиночное раздражение чувствительного нерва или рецептора и не специфичен для «болевых» сигналов. При самых различных по качеству видах афферентного раздражения (кожные, висцеральные, зрительные, слуховые) ответы соответствующих проекционных полей коры по своей электрофизиологической характеристике совершенно однотипны.

Афферентные волокна специфических таламо-кортикальных путей заканчиваются в основном в IV и, частично, III слоях коры. Электрический потенциал, отводимый микроэлектродом от IV слоя коры при раздражении специфических ядер зрительных бугров, появляется с очень малым латентным периодом, равным 1—2 *мсек*. Верхние слои коры не имеют прямых связей со специфическими афферентными волокнами. В IV слое коры заложены нейроны, которые образуют ассоциативные связи с выше и ниже лежащими слоями. Это — пирамидные нейроны, коллатерали аксонов и дендриты которых восходят в I слой, а также веретенообразные клетки и короткоаксонные нейроны, связанные с I и II слоями. Специфическое афферентное волокно, поступающее в IV слой коры, обильно разветвляется. Тончайшие волокна, переплетаясь, образуют на клеточных телах, с которыми они контактируют, нечто вроде корзинки. Концевые бляшки этих волоконец образуют синапсы аксо-соматического типа.

Первая фаза первичного ответа — медленная электроположительная волна, отводимая от поверхности мозга, является электрографическим эквивалентом, отражающим поступление возбуждения по специфическим афферентным путям.

Местное возбуждение нейронов III—IV слоев вызывает положительную поляризацию их дендритов, восходящих к поверхности коры (А. И. Ройтбак, 1955). Если местное возбуждение достигает критического уровня, то нейроны III—IV слоев дают разряд, который распространяется в вертикальном направлении и вызывает местное возбуждение апикальных дендритов пирамидных нейронов, что и воспринимается как электронегативная фаза первичного ответа.

В распространении «болевых» импульсов и, в частности, в генезе «вторичной боли» большую роль имеют диффузные восходящие пути.

Восходящие пути вентро-латеральных столбов спинного мозга проходят не только в виде более компактных путей (спино-таламический) до уровня зрительных бугров, но и отдают множество коллатералей к структурам ромбовидного и среднего мозга. Методом аксональной дегенерации у обезьян было показано, что только 30% восходящих волокон спино-таламического тракта прерывается в вентральном постеро-латеральном ядре.

Даже в пределах спинного мозга распространение «болевых» импульсов может осуществляться не только по антеро-латеральным столбам, но и, частично, по дорсальным и вентральным. Одновременная половинная перерезка спинного мозга с обеих сторон на разных уровнях не нарушает проведения «болевых» импульсов от нижних сегментов, если только уровни перерезки отстоят не менее чем на 4—5 сегментов. Отсюда следует, что ноцицептивное возбуждение по спинному мозгу передается также короткими волокнами, образующими синаптические контакты в сером веществе. Биоэлектрическая ответная реакция на ноцицептивное раздражение седалищного нерва, возникающая на уровне мезэнцефалической ретикулярной формации, обусловлена билатеральными проводниками, проходящими в латеральных и дорсальных столбах. Основную роль в формировании этих ответов имеет тракт Лиссауэра и спино-ретикулярный путь, которые, очевидно, являются проводниками неспецифической и протопатической чувствительности. Видимо поэтому даже билатеральная перерезка спино-таламического тракта может не устранять патологической боли (White, Sweet, 1955).

Диффузные восходящие пути, изученные еще В. М. Бехтеревым (1885), обнаруживаются при перерезке антеро-латеральных столбов в виде массивной конечной дегенерации в области покрышки продолговатого мозга, в медиальной и латеральной ретикулярной формации. Последующие исследования подтвердили существование диффузного пути проведения болевой чувствительности и уточнили его организацию (Morin, 1953; Bowsher, 1957; Mehler, Feferman, Nauta, 1960; Наута, Кёйперс, 1962).

Медиальные и латеральные спино-ретикулярные системы образуют диффузный покрышковый путь, восходящий до среднего мозга и выше. Значительное число волокон этого пути заканчивается еще на уровне продолговатого мозга в ретикулярной формации. Однако за счет обильных ответвлений от классических восходящих путей центральный покрышковый путь получает подкрепление на всех уровнях мозгового ствола.

На уровне нижних бугров четверохолмия диффузный путь проходит у латерального края центрального серого вещества, располагаясь вентрально от brachium conjunctivum, и затем распространяется в дорсальных отделах покрышки среднего мозга. На протяжении среднего мозга диффузный пучок отдает коллатерали в медиальном (в центральное серое вещество водопровода) и дорсальном (в глубокие отделы верхних бугров) направлении. Классический спино-таламический тракт ростральнее isthmus отдает пучок волокон, идущий к tectum (спино-тектальный тракт), смешивающийся с диффузным путем покрышки.

У вентральных ядер зрительных бугров диффузный путь резко разделяется на интраталамическую группу волокон, поворачивающую дорсально и входящую в n. parafascicularis, n. paracentralis, n. centrum medianum, n. reticularis, с конечной дегенерацией во всех интраламинарных ядрах, и в субталамическую систему волокон, с диффузным окончанием в этой зоне и zona incerta.

Диффузные пути передне-латеральных пучков спинного мозга и спинального ядра тройничного нерва в области покрышки ствола мозга смешиваются с массивными ретикулярными проекциями тракта Фореля и распределяются вместе с ними в центрально расположенных структурах продолговатого мозга, моста, среднего мозга и интраламинарных ядрах таламуса.

Функциональное значение диффузных спино-тектальных связей еще нельзя считать окончательно установленным. Но при электрической стимуляции центрального серого вещества у животных наблюдается реакция, аналогичная болевой (Spiegel, Kletzkin, Szekeley, 1954; Delgado, 1955), а разрушение этой зоны уменьшает болевую реакцию (Melzack, Stotler, Livingston, 1958). Еще В. М. Бехтерев предполагал, что центральное серое вещество является узловым образованием в путях, проводящих боль. Mehler, Feferman и Nauta (1960) считают, что спинальные волокна диффузного пути, заканчивающиеся в пара- и интраламинарных структурах, являются палео-спино-таламическими путями, имеющими существенные различия с классическими спино-таламическими путями. По предположению Наута и Кёйперса (1962), функциональное различие между «протопатическими» и «эпикритическими» сенсорными модальностями основано на количественных различиях в распределении волокон ретикулярной формации между сенсорными путями, участвующими в проведении различного вида импульсов.

Таким образом, морфологические данные свидетельствуют, что диффузная спино-ретикуло-таламо-кортикальная система по своей организации может являться передатчиком диффузной, плохо локализованной боли. Мультисинаптичность этой системы объясняет и значительный латентный период болевого ощущения и длительные следовые реакции. Диффузная боль в классическом таламическом синдроме остается после разрушения специфических таламических ядер. В то же время электрокоагуляция n. centrum medianum устраняет этот вид болевых ощущений. Спинальная медуллярная трактотомия устраняет оба типа боли ниже места перерезки, так как в спинном мозгу и каудальных отделах продолговатого мозга оба типа волокон идут вместе в антеро-латеральном канатике. Ростральнее нижней оливы спино-ретикуло-таламические волокна располагаются медиальнее прямых спино-таламических путей, поэтому при операции мезэнцефалической трактотомии, пересекающей только прямые пути, вторичная боль сохраняется.

Электрофизиологический анализ путей распространения «болевых» импульсов был выполнен многими исследователями (Magoun, McKinley, 1942; Stotler, Kerr, 1955; Haugen, Melzack, 1957). Эти авторы осуществляли регистрацию вызванных потенциалов в различных участках мозгового ствола при нанесении болевого раздражения (стимуляция пульпы зуба, ноцицептивное раздражение n. tibialis, тройничного нерва). На основе сопоставления анатомических и физиологических данных были выделены пять восходящих путей соматической чувствительности.

1) Система медиальной петли (а для путей от тройничного нерва — trigeminal lemniscus), где с очень коротким латентным периодом возникают ответные потенциалы (круто нарастающий пик), воспроизводимые при высоком ритме стимуляции (до 50 *имп/сек*), устойчивые к аноксии. В этой системе проходят волокна классических спино-таламических путей, заканчивающихся в n. ventralis posterolateralis (а для тройничного нерва — в n. ventralis posteromedialis). После переключения в таламическом ядре волокна идут до первичных сомато-сенсорных зон коры.

2) Спино-бульбо-таламический путь (для тройничного нерва — тригемино-бульбо-таламический). Это более сложная, полисинаптическая система, дающая билатеральные ответы (но с большей легкостью — контралатеральные). Латентный период ответов невелик (3—6 *мсек*), восходящий фронт потенциала не так крут. Потенциалы мало меняются при аноксии. Ритмическая стимуляция (20 *имп/сек*) приводит к снижению амплитуды ответов на 20—30%. Оканчиваются эти пути в n. ventralis posterior (каудальнее окончаний медиальной петли), где после переключения направляются, главным образом, во вторичную сомато-сенсорную зону коры.

Обе эти системы восходящих путей образуют так называемую классическую или латеральную группу афферентных сенсорных путей. Остальные три пути имеют более диффузный характер.

3) Восходящий компонент центрального покрышкового пути дает билатеральные ответы со средней латенцией, исчезающие при увеличении ритма стимуляции выше 10 *имп/сек*. Оканчивается в филогенетически более старых каудальных отделах медиального таламуса (n. parafascicularis n. centrum medianum, n. supraparafascicularis).

4) Тракт, занимающий промежуточно-латеральные области центрального серого вещества. Он проходит по длиннику этой формации и прослеживается до n. periventricularis. По латентному периоду и чувствительности к аноксии потенциалы сходны с ответами центрального покрышкового пути.

5) Кроме того, при болевом раздражении ответные потецциалы обнаруживаются в различных структурах мезэнцефалической ретикулярной формации. Вызванные ответы появляются билатерально со значительным латентным периодом. Обычно они состоят из двух компонентов: небольшого по амплитуде пика с латенцией 10—15 *мсек* и длительного залпа активности на многие сотни миллисекунд с латенцией 180—200 *мсек*. Отводятся такие ответы от области красного ядра, brachium conjunctivum, n. ventr. tegmentalis, в среднем мозге, от таламических ретикулярных ядер, прилегающих к ядрам переключения (VPN, VPH) и zona incerta. Такие ответы в ретикулярной формации среднего мозга обусловлены поступлением импульсации по тонким волокнам А-дельта и С (Collins, O'Leary, 1954; Collins, Randt, 1960).

В организации диффузных таламо-кортикальных проекций центральное место занимают неспецифические таламические

структуры. Показано, что на нейронах n. centrum medianum конвергирует импульсация, связанная с ноцицептивной стимуляцией как соматических, так и висцеральных нервов (Urabe, Tsubokawa, Watanabe, 1966). Однако общее число таламических нейронов (единиц), отвечающих на стимуляцию А-дельта волокон чувствительных нервов, невелико (около 17%). На стимуляцию С-волокон ответ был зарегистрирован всего у трех из 63 обследованных единиц (Gase, Gordon, 1955). У бодрствующих обезьян Casey (1966) не нашел ни одной единицы, отвечающей только на болевой стимул. По его представлениям, боль связана скорее со сдвигом активности ряда таламических нейронов, чем с наличием исключительно ноцицептивных элементов.

Неспецифические таламические ядра — интраламинарные ядра (paracentalis, centr. lateralis, centr. medianum, parafascicularis, n. dorsomedialis, n. ventr. anterior, n. reticularis) — не отдают проекционных волокон к определенным, локализованным областям коры. Проведение возбуждения от них осуществляется медленно. Отдельные неспецифические ядра связаны между собою ассоциативными волокнами и могут функционировать как единая система. Несмотря на принципиальную возможность распространения возбуждения от любой точки неспецифических ядер ко всем кортикальным полям, с большей легкостью характерный ответ при редком ритме раздражения этих ядер обнаруживается в ассоциативных полях коры. Неспецифические ядра зрительных бугров имеют прямые таламо-кортикальные связи, независимые от специфического ядерного комплекса.

Кортикальный ответ на раздражение неспецифических ядер зрительных бугров отличается от такового при раздражении специфических сенсорных ядер не только своей диффузностью, распространенностью, но и по электрофизилогической характеристике. Латентный период его появления колеблется от 15 до 40 *мсек* (при раздражении сенсорных ядер — 1—5 *мсек*); одиночный стимул небольшой продолжительности вызывает взрыв ритмических волн, независимых от первичного ответа; основная волна электроотрицательна и не меняет своей полярности при погружении электрода в более глубокие слои коры; при редком ритмическом раздражении кортикальный ответ нарастает к 3—5-му стимулу (так называемая реакция вовлечения); при высоком ритме раздражения подавляется спонтанный ритм коры (так называемая реакция десинхронизации). Восходящие таламо-кортикальные неспецифические волокна не имеют синаптических связей с первичными афферентными нейронами IV слоя коры, на которых заканчиваются специфические сенсорные волокна, а восходят во все слои коры и образуют аксодендритические синапсы.

Poggio и Mountcastle (1960) придают основное значение в организации таламо-кортикального звена диффузной афферентной системы — задней группе таламических ядер. Эти ядра связаны с антеро-латеральными восходящими путями спинного мозга. До 60% нейронов задней группы таламических ядер отвечает на ноцицеп-

тивные стимулы (в вентро-базальном комплексе специфических ядер переключения не было найдено нейронов, связанных с ноцицептивной чувствительностью), однако эти нейроны имеют полисенсорную функцию и реагируют также на сенсорные стимулы иной модальности. Клетки задней группы таламических ядер отдают проекции к вторичной сомато-сенсорной зоне коры. Всю эту систему авторы выделяют как палео-спино-таламический тракт, с кортикальным представительством в сенсорной области II, и предполагают специфическую связь данной системы с болевой чувствительностью.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АФФЕРЕНТНОЙ СИСТЕМЕ

Механизм анальгетического действия алкалоидов группы опия неоднократно пытались объяснить нарушением проведения «болевого» возбуждения на уровне зрительных бугров — месте переключения импульсации, восходящей по спино-таламическому тракту на таламо-кортикальные проекции. Однако эти априорные заключения находились в противоречии с хорошо известными фактами относительно того, что анальгетики даже в больших дозах не подавляют иных видов чувствительности, кроме болевой, хотя, в частности, температурная чувствительность проводится теми же афферентными системами.

Непосредственное экспериментальное изучение этого вопроса показало, что анальгетики не нарушают проведения нервного возбуждения по специфическим афферентным путям.

По данным Fujita, Yasuhara, Ogiu (1953), первичные ответы, возникающие в сомато-сенсорной области коры у наркотизированных кошек, при стимуляции седалищного нерва не подавлялись морфином в дозе 10 *мг/кг*.

Для изучения действия анальгетиков на первичные ответы мы (А. В. Вальдман, 1961а) подвергали раздражению центральный отрезок седалищного нерва стимулами различной частоты. Ответные биопотенциалы коры регистрировались в области верхней части задней сигмовидной борозды противоположной стороны, т. е. в зоне проекции задней лапы. Отведение производилось биполярно.

Потенциал сенсомоторной зоны в ответ на раздражение седалищного нерва имел различную форму в зависимости от силы и ритма раздражения. Однако самым характерным компонентом этого биоэлектрического комплекса являлась электроположительная волна (50—80 *мкв*), возникающая с латентным периодом 10—20 *мсек* (рис. 27). При ритмическом раздражении седалищного нерва ответ на первые стимулы всегда был выражен отчетливее. При повторных стимулах, особенно следующих в ритме выше 5 импульсов в секунду, амплитуда первичного ответа снижалась примерно вдвое. В анальгетических дозах морфин и промедол не изменяли характера первичного ответа (см. рис. 27). Ни ампли-

туда, ни латентный период первичного ответа как при однократном, так и ритмическом раздражении седалищного нерва не отличались от исходных значений.

При изучении действия анальгетиков на отдельные звенья специфических афферентных путей были получены следующие данные (Fujita, Yasuhara, Ogiu, 1953). Морфин (6 *мг/кг*), лидол (12 *мг/кг*) не изменяли ответных потенциалов супрасильвиевой борозды при раздражении медиальной петли одиночными стимулами. Если же ритм стимуляции достигал 8 импульсов в секунду, то под влиянием анальгетиков наступала трансформация: ответные потенциалы в коре возникали не на каждый, а на второй-третий стимулы. Однако если раздражение наносилось выше (в области специфиче-

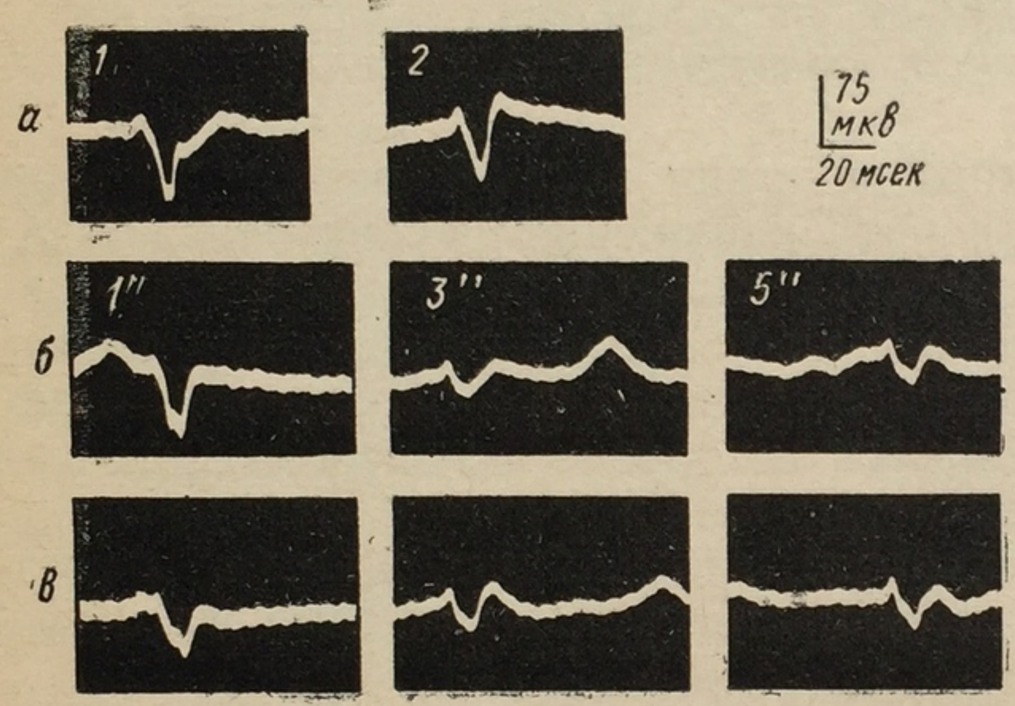


Рис. 27. Влияние промедола на первичные ответы сенсомоторной зоны коры.

а — при одиночном раздражении седалищного нерва до (*1*) и после (*2*) введения промедола (5 *мг/кг*); *б, в* — при ритмической стимуляции седалищного нерва (5 *имп/сек*) до (*б*) и после (*в*) введения промедола (5 *мг/кг*) на 1, 3-й и 5-й секунде после стимуляции.

ского ядра зрительных бугров n. ventralis postero-lateralis), то даже при ритмическом раздражении кортикальные потенциалы морфином не подавлялись. Следовательно, морфин способен удлинять рефрактерный период вставочных нейронов вентрального постеро-латерального ядра зрительных бугров, поэтому повторные раздражения медиальной петли не достигают коры в синхронном со стимуляцией ритме.

Подробными исследованиями Л. Н. Синицына (1961, 1962), проведенными на кошках, обездвиженных дитилином, установлено, что при электрическом раздражении седалищного нерва морфин в дозе 1—3 *мг/кг* не изменяет, а в дозе 10—15 *мг/кг* — повышает в 2—3 раза первичные ответы соматосенсорной зоны (главным образом за счет возрастания электроотрицательной фазы). Не изменяются также реактивные потенциалы медиальной петли и таламических ядер переключения. Такой же эффект оказывали промедол и фенадон.

Аналогичным образом изменялись первичные ответы на световые и звуковые стимулы в полях слуховой и зрительной проекции в коре. Увеличение первичных ответов под влиянием анальгетиков происходило в этих случаях за счет нарастания как электроположительной, так и электроотрицательной фаз.

Таким образом, все эти факты свидетельствуют, что анальгетики не нарушают проведения возбуждения в классических восходящих

путях соматической, слуховой и зрительной афферентных системах. Какой-либо избирательности действия по отношению к сенсорным сигналам определенной модальности анальгетики не проявляли. Поскольку электроположительная фаза первичного ответа обусловлена поступлением афферентной волны к нейронам IV слоя коры, а негативная фаза — распространением возбуждения от пирамидных нейронов этого слоя вверх, до поверхности коры, и возбуждением верхушечных дендритов, можно заключить, что даже в сравнительно больших дозах (10 *мг/кг*) анальгетики не нарушают поступления афферентных сигналов по специфическим проводящим путям к кортикальным анализаторам.

Метод регистрации ответных биопотенциалов, возникающих в афферентных путях при раздражении седалищного нерва, не может дать адекватных фактов для суждений относительно проведения «болевого» чувства. Электрофизиологические методы не могут отдифференцировать принадлежности биопотенциала к «болевому» или какому-то иному виду раздражения. Ответные потенциалы, регистрируемые таким способом в афферентных системах, могут иметь отношение к дискриминационной чувствительности, отражающей локализацию сенсорных раздражений, но не к его качественной («болевой», эмоциональной) окраске.

Однако даже при чисто болевом раздражении (электрическая стимуляция пульпы зуба у собак) не удалось обнаружить эффекта морфина на ответные биопотенциалы (Chin, Domino, 1961). Ни амплитуда, ни латентный период как электроположительного, так и электроотрицательного компонента первичного ответа не изменялись морфином в дозе 2 *мг/кг*. Ответные потенциалы в n. ventralis postero-medialis даже усиливались. От этой дозы морфина наступал, однако, отчетливый анальгетический эффект.

Аналогичные данные получили Straw и Mitchell (1964). Биоэлектрические ответы в n. ventralis postero-medialis — первичной супраспинальной зоне переключения специфических афферентных путей от рецепторов пульпы зуба — не изменялись морфином в дозах 1—4 *мг/кг*. Не обнаруживается также статистически достоверного изменения рефрактерности этих путей при использовании метода парных стимулов с различным интервалом отставления.

Первичные ответы в соматосенсорных областях (I и II), возникающие при раздражении висцеральных нервов (n. splanchnicus, n. phrenicus, n. cardiacus inf.), полностью угнетались от 6 *мг/кг* морфина (Fujita et al., 1954). Одновременно исчезали ответные потенциалы в таламическом ядре переключения. В то же время первичные ответы на стимуляцию кожных нервов не угнетались. Это свидетельствует о том, что пути висцеральной чувствительности блокируются морфином еще на уровне спинного мозга.

Возбудимость латеральной системы зрительных бугров и ее проекции морфин не подавляет. Последовательные разряды, обнаруживаемые в коре и латеральных ядрах зрительных бугров при электрическом раздражении тех же структур, не только не

подавляются, но даже увеличиваются по продолжительности (Gangloff, Monnier, 1955, 1957).

Как следует из электрофизиологических наблюдений, проведение афферентной импульсации по специфическим путям анальгетики не нарушают, во всяком случае в тех структурах, которые были подвергнуты изучению. Отмечено более сильное подавление первичных ответов на висцероцептивные стимулы. Однако это связывают с угнетающим действием морфина на висцеральные афферентные пути еще на уровне спинного мозга (А. В. Вальдман, 1953, 1957 г; Fujita et al., 1953, 1954).

При ритмической стимуляции обнаружен угнетающий эффект морфина на проведение в «специфическом» постеро-латеральном ядре зрительных бугров, вследствие чего возникает трансформация ритма на более редкий. Вероятно, это обстоятельство имеет отношение к известным фактам выраженного угнетающего влияния морфина на ответные реакции при длительно действующих раздражителях, в то время как ответы на одиночные стимулы не угнетаются. Следует отметить, что еще в 1943 г. В. В. Закусовым было развито представление, что аналогичный эффект морфина связан с затруднением суммационной способности нервных структур и, в частности, диэнцефалической области (зрительные бугры).

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ «БОЛЕВОГО» ВОЗБУЖДЕНИЯ В СУПРАСПИНАЛЬНЫХ СТРУКТУРАХ

Попытки проанализировать влияние анальгетиков на проведение «болевых» импульсов электрофизиологическим методом были предприняты рядом исследователей (Л. Н. Синицын, 1961, 1962, 1963; Chin, Domino, 1961; McKenzie, Beechey, 1962; Straw, Mitchell, 1964; Mitchell, Killam, 1964). В основу была положена правильная мысль о том, что при поисках электрографического эквивалента специфических проявлений анальгетического эффекта морфина и его аналогов, следует применять эти вещества в дозах, вызывающих обезболивание. Совершенно очевидно, что большие дозы анальгетиков могут оказывать весьма разнообразные сдвиги в центральной нервной системе и изменять, в частности, ответные биоэлектрические потенциалы. Однако такое действие может быть связано уже с побочными эффектами — общенаркотическими свойствами, но не со специфическим обезболивающим действием анальгетиков.

В условиях свободного поведения у кошек были определены дозы морфина и лидола (петидина), вызывающие полное устранение реакции на болевое раздражение (McKenzie, Beechey, 1962; McKenzie, 1964; Straw, Mitchell, 1964). Эти дозы равнялись, соответственно, для морфина 1—2 *мг/кг* и лидола 4—7 *мг/кг*. Затем в острых опытах на обездвиженных животных регистрировались ответные биопотенциалы, возникающие в разных структурах сред-

него и межуточного мозга, в ответ на ноцицептивное раздражение (стимуляция пульпы зуба или соматических чувствительных нервов). Было установлено, что морфин и лидол в дозах, вызывающих анальгезию, прежде всего блокировали ответы в латеральных и вентральных зонах среднего мозга. В табл. 2 воспроизводятся результаты экспериментальных наблюдений McKenzie и Beechey (1962).

ТАБЛИЦА 2

Влияние морфина и лидола на вызванные потенциалы в структурах среднего мозга

Структуры	Эффективные дозы анальгетиков (*мг/кг*)								
	морфин					лидол			
	1	2	3	4	6	2	4	5	7
Медиальная петля	0	0		±	±	0	±	±	
Паралемнисковое ядро		—		—	—	+	—	—	
Зоны вокруг спино- и бульбо-таламических трактов		±	—	±	—	0	0	±	±
Глубокие отделы верхних бугров		±	—	—	—	±	±	0	
Покрышка среднего мозга	0	0		—	—		±	±	±
Центральное серое вещество	0	0	±	—	—	0	±	—	—
Центральный тегментальный пучок	0	±	±	±	—	0	±	—	
Красные ядра и окружающие зоны		0		0	—	0	—	—	
Вентральная тегментальная область		—		—		0	0	0	

Примечание. 0 — нет эффекта; ± — угнетение ответов в части опытов; — — подавление потенциалов.

Наиболее легко подавлялись ответы в латеральной мезэнцефалической области, имеющей непосредственный контакт с медиальной петлей (так называемое паралемнисковое ядро), а также в латеральной ретикулярной формации среднего мозга — в области прохождения спино-бульбо-таламического тракта, волокна которого идут дорсо-медиально от медиальной петли, и на уровне глубоких отделов верхних бугров образуют много терминалей на прилежащих клеточных скоплениях. Ответы в глубоких отделах покрышки (вентральная тегментальная область — содержащая волокна, восходящие в вентральных путях к субталамусу, гипоталамусу, септальной области — Наута, Кёйперс, 1962) сильно подавлялись морфином, но не лидолом. Вообще морфин в анальгетических дозах проявлял большую избирательность угнетающего действия на вызванные ответы, чем лидол. Такая же зависимость обнаруживалась и при учете влияния этих двух соединений на поведенческие реакции. Морфин вызывал анальгезию без особых сдвигов в общем поведении и состоянии животных; лидол проявлял обезболивающее влияние в дозах, вызывающих значительные изменения в общем состоянии. Ответные потенциалы в медиальных структурах, входящих в комплекс восходящей ретикулярной формации (центральное серое вещество, красное ядро), угнетались только

большими дозами анальгетиков, вызывающими значительные изменения поведения и общего состояния животных. В этом анальгетики принципиально отличаются от наркотических веществ, которые особенно сильно, уже в минимальных дозах, подавляют ответы в центрально расположенных структурах покрышки среднего мозга.

На этом основании преждевременно делать заключение, что обезболивающий эффект анальгетиков связан с угнетением парамедиальной и вентральной покрышковой зон. В опытах применялось смешанное (не чисто болевое) раздражение. Эксперименты производились на обездвиженных животных (без наркоза), помещенных в стереотаксический аппарат, что неизбежно вызывало целый комплекс дополнительных раздражений (для максимального устранения этих влияний авторы производили массивную анестезию мягких тканей головы). Однако все же можно считать, что угнетение ряда мезэнцефалических структур является существенным компонентом развития анальгетического эффекта.

При стимуляции пульпы зуба у кошек Straw и Mitchell (1964) показали, что биоэлектрические ответы в области центрального серого вещества и ретикулярной формации среднего мозга (вентрально от центрального серого вещества, в области красного ядра) существенно (на 30—40%) угнетались от 1—2 *мг/кг* морфина, а от 4 *мг/кг* морфина — на 45—50%. Авторы не приводят точную локализацию отведения, но обозначенные зоны ретикулярной формации близки к области расположения центрального тегментального пучка.

Используя аналогичный метод регистрации ответных потенциалов при болевом раздражении (стимуляция пульпы зуба) в опытах на собаках, Chin и Domino (1961) получили несколько иные результаты. Ответные потенциалы в среднем мозгу (вокруг центрального серого вещества, перивентрикулярная область, центральный покрышковый пучок) при введении морфина увеличивались, при малом изменении латентного периода. Этот сдвиг устранялся введением налорфина. Только в одном опыте, где отведение осуществлялось из центрального серого вещества, морфин вызвал значительное угнетение ответов. Ответные потенциалы в ретикулярной формации продолговатого мозга при введении морфина (2 *мг/кг*) у большинства животных увеличивались. Возможно, в расхождении данных имеют значение видовые особенности животных.

По данным Л. Н. Синицына (1962), реактивные биопотенциалы, возникающие в ретикулярной формации среднего мозга при одиночной стимуляции седалищного нерва, уменьшались только большими дозами морфина (10—15 *мг/кг*), а потенциалы в ответ на звуковые и световые стимулы морфином облегчались. Однако одиночная стимуляция седалищного нерва не адекватна для получения ноцицептивной реакции, так что эти факты нельзя связывать с действием анальгетиков на «болевое» раздражение.

При изучении действия анальгетиков на вызванные потенциалы, связанные с болевым раздражением, возникающие в неспецифических таламических ядрах, Chin и Domino (1961) не получили отчет-

ливых результатов. Морфин в дозах 2—10 *мг/кг* при медленном внутривенном введении вызывал неоднотипные изменения во вторичных афферентных путях от пульпы зуба (диффузные проекции и ассоциативные ядра зрительных бугров). Латентный период ответов в n. centrum medianum несколько увеличивался, хотя амплитуда биопотенциалов не менялась. Ответы в n. centralis medialis угнетались по амплитуде и латентному периоду. Ответные потенциалы в n. centralis medialis и n. subparafascicularis возрастали по амплитуде. В четырех опытах, где отведение осуществлялось от n. lateralis posterior, был получен самый разнообразный результат (усиление, ослабление, без изменения).

Однако при рассмотрении статистически обработанных данных этих авторов об изменении величины и латентного периода ответных потенциалов в диффузных и ассоциативных таламических ядрах, возникающих под влиянием морфина, можно видеть, что эти различия не выходят за пределы доверительных границ. Существенным недочетом обработки данных Chin и Domino является то обстоятельство, что авторы не детализируют, какие же ответные потенциалы они сравнивают (через определенное время после введения морфина или суммарно все ответы за большой период времени) и не указывают, относятся эти сдвиги к эффекту определенной дозы морфина или ко всему диапазону изученных доз (от 2 до 20 *мг/кг*). Отведение биопотенциалов в этих опытах осуществлялось толстыми биполярными электродами. Судя по представленной осциллограмме, ответный биопотенциал был очень комплексным, составленным из большого числа дисперсных пиков. Даже небольшие сдвиги в синхронизации таких составляющих потенциалов могут резко влиять на амплитуду суммарного пика. Увеличение вызванных афферентных ответных потенциалов, которые авторы преимущественно наблюдали после введения морфина, могло также являться результатом снятия тормозной импульсации от зон операционной травмы (опыты производились на обездвиженных собаках). Не совсем адекватным был также способ стимуляции пульпы зуба (одиночные стимулы).

По данным Л. Н. Синицына (1961, 1963), морфин (1—3 *мг/кг*), а также промедол и фенадон резко угнетают ответные биопотенциалы в ассоциативных ядрах зрительных бугров (n. medialis dorsalis, n. lateralis posterior). В диффузных таламических ядрах (n. parafascicularis, n. centrum medianum) при одиночной стимуляции седалищного нерва морфин не изменял ответных потенциалов даже в дозах 6—10 *мг/кг*. Mitchell и Killam (1964) также не наблюдали изменений вызванных ответов в n. centrum medianum при стимуляции пульпы зуба у кошек.

Однако при ритмической стимуляции влияние анальгетиков на вызванные потенциалы гораздо более выражено. Если ответы в мезэнцефалической ретикулярной формации и неспецифических ядрах таламуса (n. parafascicularis, n. centrum medianum) при одиночном раздражении седалищного нерва не изменяются (или незначительно уменьшаются) от введения 10—15 *мг/кг* морфина, то

при ритмическом раздражении морфин угнетает вызванные потенциалы в значительно меньших дозах и тем сильнее, чем выше частота стимуляции (Л. Н. Синицын, 1961). Straw и Mitchell (1964) определяли влияние морфина на время восстановления (recovery time) биоэлектрического ответа в перивентрикулярном сером веществе и ретикулярной формации среднего мозга при парной стимуляции пульпы зуба с разным отставлением по времени тестирующего стимула. Учитывалась амплитуда второго пика в процентном выражении от величины первоначального ответа. Как в центральном сером веществе, так и в мезэнцефалической ретикулярной формации при отставлении стимулов на 100 *мсек* (что эквивалентно

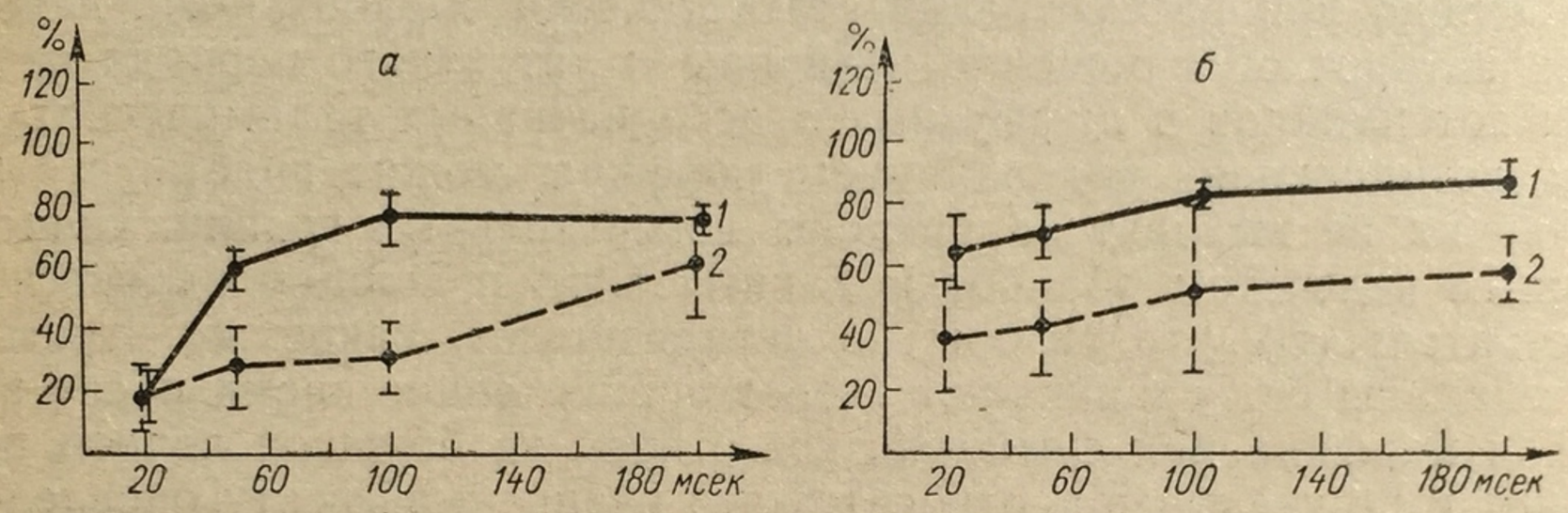


Рис. 28. Влияние морфина на время восстановления вызванных ответов в центральном сером веществе (*а*) и в мезэнцефалической ретикулярной формации (*б*) при стимуляции пульпы зуба (по Straw и Mitchell, 1964).

1 — до; *2* — после введения морфина (4 *мг/кг*). По оси абсцисс — время отставления парных стимулов в *мсек*; по оси ординат — % восстановления амплитуды тестирующего стимула.

ритму 10 *имп/сек*) амплитуда второго пика равнялась исходной (100% восстановление), т. е. полностью заканчивалась абсолютная и относительная рефрактерность. Морфин (4 *мг/кг*) значительно удлинял время восстановления (рис. 28). При интервалах между стимулами 50—100 *мсек* (т. е. при ритме 10—20 *имп/сек*) амплитуда второго ответа составляла только 20—40% от исходной.

Поскольку «болевая» импульсация, достигающая супраспинальных образований, характеризуется дисперсностью и повторной запаздывающей бомбардировкой, вследствие вовлечения медленнопроводящих и полисинаптических путей, возможно, что более резкое угнетающее действие анальгетиков на ответные биопотенциалы при ритмической стимуляции имеет прямое отношение к их обезболивающей способности. Уже отмечалось, что анальгетики снижают лабильность сегментарных рефлекторных центров, видимо, в еще большей степени это относится к супраспинальным системам.

Особенно отчетливо подавляют анальгетики ответные биопотенциалы, возникающие при ноцицептивной стимуляции в ассоциативных зонах коры. Как показано Л. Н. Синицыным (1961, 1962), такие потенциалы положительной полярности с латенцией 15—30 *мсек* отводятся при стимуляции седалищного нерва от ассоциативных зон париетальной коры (g. lateralis anterior, g. suprasyl-

vius). Морфин подавляет их полностью (или резко уменьшает) в дозах 0,5—3 *мг/кг*. В ассоциативной коре фронтальной доли (g. proreus) аналогичные потенциалы морфин не угнетал. В ассоциативных ядрах зрительных бугров реактивные потенциалы на ноцицептивную стимуляцию при введении морфина подавляются. Таким образом, анальгетики проявляют выраженное угнетающее влияние на всю систему ассоциативных таламо-кортикальных связей, имеющих отношение к соматической ноцицептивной чувствительности.

Ассоциативные таламо-кортикальные системы получают сенсорную информацию, в значительной мере, по коллатералям от спе-

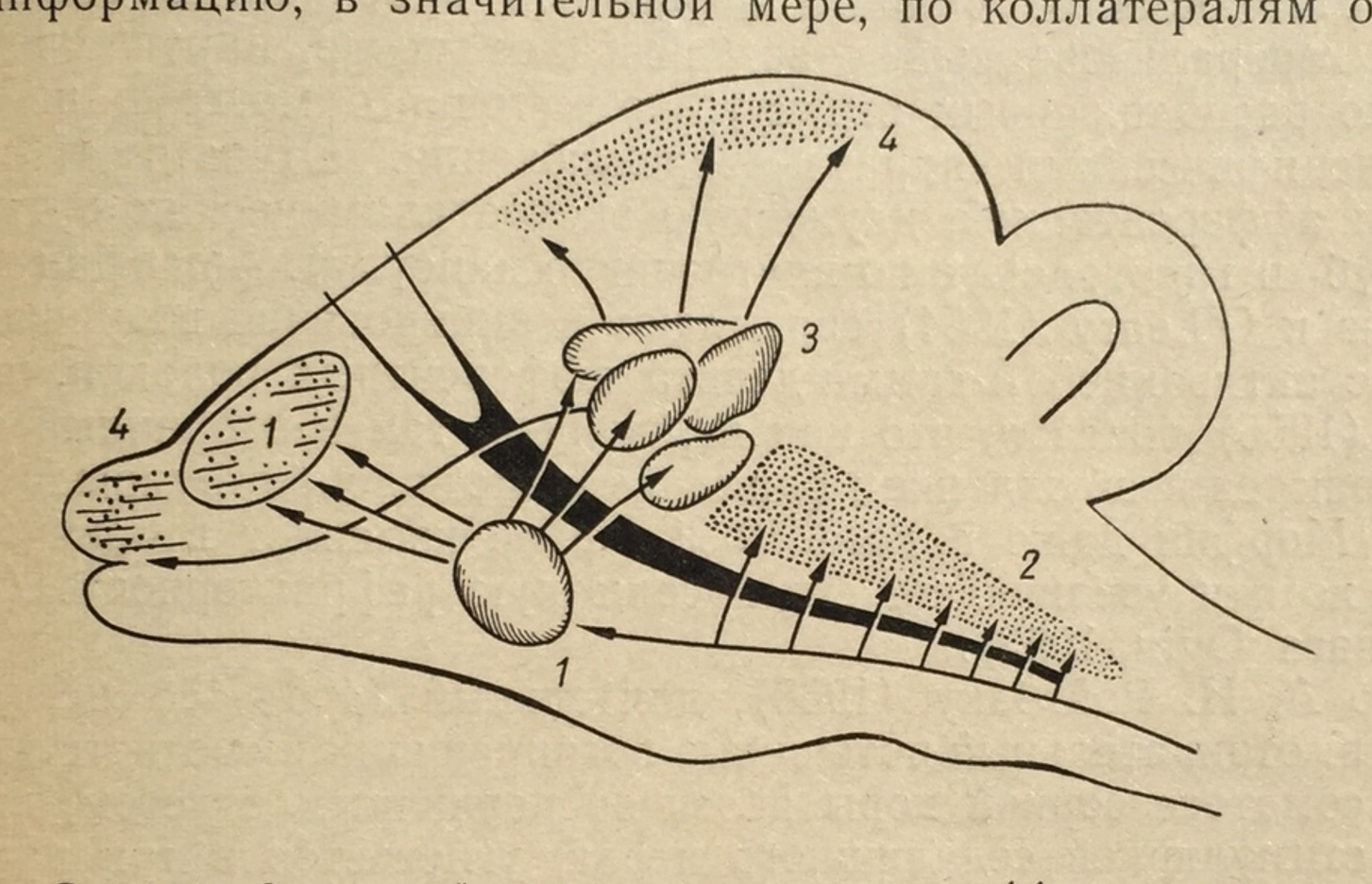


Рис. 29. Схема действия анальгетиков на афферентные системы головного мозга (по Л. Н. Синицыну, 1963).

Анальгетические вещества группы морфина не нарушают проведение возбуждения по классическим восходящим путям соматической чувствительности (*1*), избирательно блокируют поступление афферентных импульсов к ассоциативной таламо-кортикальной системе (*3, 4*) и в меньшей степени к ретикулярным структурам таламуса и среднего мозга (*2*). Широкой стрелкой обозначена предполагаемая локализация действия соединений группы морфина.

цифических афферентных проекций и таламических ядер переключения. Поскольку в специфических афферентных путях и таламических ядрах переключения анальгетики не вызывают существенных сдвигов, Л. Н. Синицын (1963) допускает, что анальгетики группы морфина избирательно блокируют связи между специфической таламо-кортикальной системой соматической чувствительности и ассоциативными структурами мозга. Это происходит преимущественно на уровне зрительных бугров. В меньшей степени блокируются также коллатерали, идущие к восходящей активирующей системе мозгового ствола. Рис. 29 иллюстрирует эту концепцию. Структуры ассоциативной таламо-кортикальной системы, имеющей отношение к сенсорным входам другой модальности (свет, звук), анальгетиками не угнетаются.

В этой связи интересны сопоставления с анатомо-физиологическим исследованием Poggio и Mountcastle (1960), которые придают

особое значение в проведении «боли» задней группе таламических ядер, с ее кортикальными проекциями. Изученное Л. Н. Синицыным ассоциативное таламическое ядро — n. lateralis posterior как раз относится к этому комплексу, а кортикальные ассоциативные поля близки к проекциям задней группы, связанной с теменной областью (соматосенсорной зоной II).

К ответным биоэлектрическим реакциям коры головного мозга, связанным с диффузными проводящими системами, относится появление электронегативного потенциала, возникающего через 20—80 *мсек* после первичного ответа, то же наблюдается и в зонах, далеко отстоящих от области первичных проекций. Этот «вторичный» генерализованный ответ исчезает после нарушения центрально расположенных структур межуточного мозга и не связан со специфическими ядрами переключения. Отчасти он реализуется афферентацией, идущей по экстраталамическим путям (через суб- и гипоталамус во внутреннюю капсулу). Amassian (1951), Collins и O'Leary (1954) связывают возникновение вторичного ответа с активацией А-гамма-дельта афферентных волокон, но Purpura (1955) показал, что как первичный, так и вторичный ответы вызываются возбуждением одних и тех же волокон группы А-альфа-бета. Морфин даже в дозе 10 *мг/кг* не изменяет вторичного ответа, хотя и увеличивает его абсолютную рефрактерность (Fujita, Yasuhara, Ogiu, 1953).

По А. И. Ройтбаку (1968), длительный (400—450 *мсек*) медленный отрицательный потенциал, возникающий в соответствующей зоне соматосенсорной коры вслед за первичным ответом, вызванным стимуляцией седалищного нерва, угнетается в три раза (по амплитуде) при введении морфина в дозе 3,6 *мг/кг*. По его представлениям, этот биоэлектрический феномен обусловлен активацией нейроглии и накоплением в глианевральных щелях химических веществ (очевидно катиона калия), вызывающих деполяризацию верхушечных дендритов. Из этого А. И. Ройтбак предполагает, что точкой приложения действия морфина и других анальгетиков является нейроглия, и что нейроглия связана с механизмом боли. Однако приведенные им факты недостаточны для такого заключения, тем более, что исследования производились на наркотизированных животных, т. е. в ситуации, когда изучать обезболивающее действие и механизмы анальгетиков бессмысленно.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ДИФФУЗНЫЕ АФФЕРЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ

К диффузной афферентной системе относятся вентрально расположенные структуры мозга — ретикулярная формация и неспецифические таламические ядра. Как восходящая система ретикулярной формации, так и диффузная таламо-кортикальная система имеют непосредственное отношение к интеграции восходящих сенсорных сигналов разной модальности (в том числе и «болевых»),

к регуляции уровня восприятия и к формированию ответных реакций.

Способность анальгетиков угнетать ретикулярную формацию и возбуждать интраламинарную таламическую систему Gangloff и Monnier (1957) считают их основным отличием от транквилизаторов, которые, наоборот, незначительно подавляют ретикулярную формацию и угнетают таламическую систему. Схема локализации и направленности действия морфина показана на рис. 30.

В связи с этим вопрос о действии анальгетиков на диффузные афферентные системы заслуживает более подробного рассмотрения.

Восходящая система ретикулярной формации. Все восходящие афферентные пути, начиная от уровня продолговатого мозга, отдают коллатерали (или отдельные прямые волокна) в ретикулярную формацию мозгового ствола. Эта

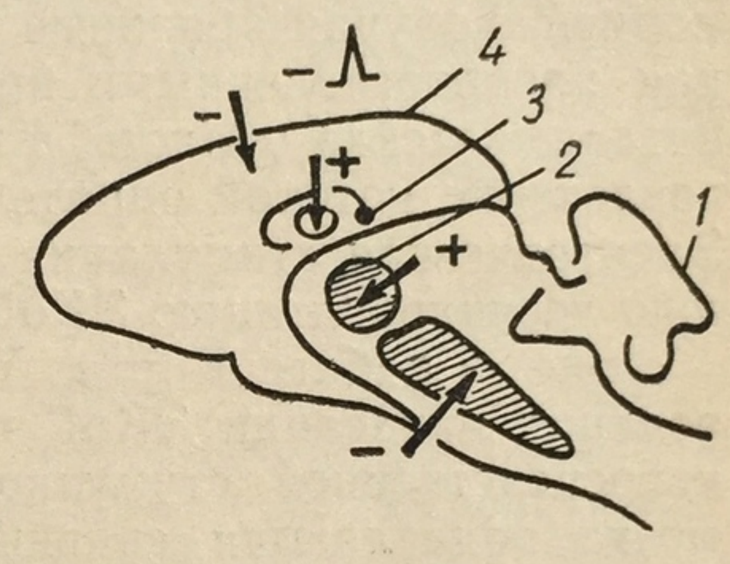


Рис. 30. Схематическое представление о локализации и направленности действия морфина (по Gangloff и Monnier, 1957).

1 — ретикулярная формация; *2* — неспецифическая таламическая система; *3* — гиппокамп; *4* — новая кора; (+) — повышение активности; (—) — угнетение.

структура является морфологическим субстратом так называемой «медиальной», «экстралемнисковой» (в отличие от «классической», латеральной, проходящей через медиальную петлю) афферентной системы. Проведение возбуждения от нижних отделов бульбарной ретикулярной формации в ростральном направлении осуществляется как посредством многочисленных короткоаксонных нейронов, так и через длинные восходящие пути. Сложное морфологическое строение определяет и характерную функциональную организацию этой афферентной системы. При точечном раздражении нижних участков ретикулярной формации и отведении от более ростральных отделов была определена скорость проведения нервного возбуждения внутри сетчатой структуры, равная 3 *м/сек*. Но самое существенное, что отличает медиальную неспецифическую проводящую систему,— это потеря качественной характеристики афферентного сигнала. На уровне ретикулярной формации происходит очень тесное взаимодействие афферентной импульсации. На одном и том же нейроне ретикулярной формации конвергируют коллатерали (прямо или через вторичные нейроны) различных афферентных систем.

Внешнее проявление биоэлектрической реакции, наблюдаемой в диффузных областях головного мозга при активации ретикулярной формации афферентными стимулами разного качества или посредством прямой электрической стимуляции, во многом идентично: медленный, высоковольтный или синхронный ритм электрокортикограммы (ЭКоГ) сменяется на низковольтный, частый, асинхронный

ритм. Это обозначается как «реакция десинхронизации», или «реакция активации ЭКоГ», «реакция пробуждения».

Распространение потока афферентного возбуждения от ретикулярной формации до коры головного мозга осуществляется либо посредством экстраталамических связей, в частности через гипоталамическую область, либо через систему неспецифических ядер зрительных бугров. Это обусловливает возможность получения реакции активации не только при раздражении ретикулярной формации мозгового ствола, но и других структур, участвующих в проведении восходящих влияний. Так, при раздражении неспецифических ядер зрительных бугров частыми стимулами в коре также происходит десинхронизация потенциалов.

Важную роль в происхождении реакции активации играет гипоталамическая область. Будучи тесно связанной с ретикулярной формацией, получая обильные коллатерали афферентных путей, обладая распространенными проекциями к коре большого мозга, гипоталамическая область, в известной степени, является структурой, вовлечение которой определяет возникновение реакции активации. Электрическая стимуляция гипоталамуса вызывает генерализованную десинхронизацию ЭКоГ с длительным последействием.

Еще в работе Fujita, Yasuhara и Ogiu (1953) отмечено, что реакция активации ЭКоГ при раздражении седалищного нерва и непосредственной стимуляции ретикулярной формации среднего мозга подавляются сравнительно небольшими дозами морфина 6 *мг/кг*. Silvestrini и Longo (1956) изучили влияние морфина на реакцию активации ЭКоГ, возникающую у ненаркотизированных кроликов при применении тактильных, слуховых, зрительных и болевых стимулов, а также при непосредственном электрическом раздражении ретикулярной формации в области среднего мозга. Они подчеркивают, что морфин в дозах 5—10 *мг/кг* избирательно блокирует проявление реакции пробуждения на болевое раздражение, в то время как ответ на сенсорные стимулы сохраняется. Одновременно было отмечено повышение порога раздражения антеро-медиальных ядер зрительных бугров, без аналогичных сдвигов на мезэнцефалическом уровне. В больших дозах (10—25 *мг/кг*) избирательный эффект морфина маскируется и реакция пробуждения подавляется при всех видах афферентных стимулов. Авторы допускают, что подавление боли может быть связано со специфическим действием анальгетиков на ретикулярную интеграцию болевых сигналов. В противоположность этим данным Himwich и Rinaldi (1957) отметили, что в дозах 10 *мг/кг* морфин подавляет реакцию активации на звуковые стимулы и только слегка изменяет реакцию на болевые стимулы.

При изучении действия анальгетиков на эффекты раздражения ретикулярной формации у ненаркотизированных кроликов Gangloff и Monnier (1955, 1957) обнаружили, что в больших дозах морфин (20—40 *мг/кг*) и леворфан (10 *мг/кг*) резко снижают или полностью подавляют ориентировочную реакцию кроликов (возникновение ее связано с активацией ретикулярной формации и про-

является, в частности, десинхронизацией ЭКоГ) в ответ на различные афферентные раздражения или присутствие человека в экспериментальной камере. Десинхронизация, возникающая в ответ на прямое электрическое раздражение ретикулярной формации среднего мозга, также значительно подавлялась. Ответные потенциалы, возникающие в коре, обонятельном мозге, таламусе при раздражении ретикулярной формации среднего мозга одиночными стимулами под влиянием морфина и леворфана также снижались. Все эти факты свидетельствуют, что морфин и леворфан угнетают восходящую активирующую систему ретикулярной формации. Антиморфинное вещество — левалорфан — обладает прямо противоположными эффектами в отношении упомянутых биоэлектрических феноменов.

Недостатком вышеприведенных исследований является использование очень больших дозировок анальгетиков, намного превышающих «анальгетический» диапазон. Это не позволяет оценить факты о действии морфина и его аналогов на ретикулярную формацию в связи с их возможным отношением к механизму развития анальгезии.

По нашим данным (А. В. Вальдман, 1961а, 1962а), различные анальгетики, примененные в пороговых (или надпороговых) обезболивающих дозах, в неодинаковой степени подавляют реакцию активации коры головного мозга при афферентных раздражениях различной модальности. Опыты производились на ненаркотизированных кроликах, у которых ЭКоГ отводилась биполярно. Для получения более синхронного ритма фоновой активности кролик помещался в затемненную камеру. Реакция активации вызывалась различными видами афферентных раздражений: звуковым (чистый тон определенной частоты от звукового генератора или шумовой раздражитель), световым (зажигание лампочки в камере), болевыми (дозированное ущемление хвоста или уха) и интероцептивным (раздувание желудка баллоном). В последнем случае кроликам заблаговременно накладывалась фистула желудка.

У кролика, помещенного в затемненную камеру с ограниченным шумовым фоном, в ЭКоГ преобладают высоковольтные (100—200 *мкв*) синхронные волны в ритме 1—3 в секунду. В ответ на различные по качеству афферентные раздражения происходит резкое уменьшение амплитуды (до 40—50 *мкв*), исчезают все исходные волны и появляются высокочастотные колебания с групповым ритмом 5—6 в секунду. Изменения ЭКоГ обычно продолжаются дольше афферентной стимуляции. Последействие более выражено в случае болевых стимулов (до 1 минуты), меньше при звуковых (10—20 секунд) и только в отдельных случаях отмечалось при световом раздражении. Это, видимо, связано с относительной силой и биологической значимостью раздражителя.

Промедол в дозе 1 *мг/кг* совершенно однотипно уменьшал выраженность реакции активации при звуковом, световом и болевом раздражениях, а в дозе 2 *мг/кг* полностью устранял ее. Трудно было обнаружить какую-либо определенную последовательность

блокирования эффектов различных по качеству раздражителей. Реакция активации при интероцептивном раздражении подавлялась от 1 *мг/кг* промедола, а от еще меньших доз — исчезала следовая реакция.

Фенадон в дозе 1 *мг/кг* резко подавлял реакцию активации. В дозе 2 *мг/кг* этот эффект был выражен очень сильно; ни сильное звуковое, ни болевое раздражения не сопровождались больше десинхронизацией.

Морфин в дозах 2—3 *мг/кг*, как правило, подавлял реакцию активации на световое раздражение, в то время как звуковые и болевые стимулы продолжали вызывать десинхронизацию. Однако выраженность следовых изменений в последних случаях резко подавлялась. В дозах 5—6 *мг/кг* морфин подавлял (или резко уменьшал) реакцию на болевое раздражение, но даже при таких больших дозах звуковые стимулы вызывали десинхронизацию ЭКоГ. Что касается реакции активации в ответ на интероцептивное раздражение, то она подавлялась уже при введении морфина в дозе 1—2 *мг/кг*.

Кодеин в дозе 10 *мг/кг* не подавлял реакции активации, но укорачивал последействие. Реакция на свет могла полностью подавляться, но болевые и звуковые стимулы вызывали отчетливую десинхронизацию.

Результаты наших наблюдений по влиянию анальгетиков на реакцию активации, индуцированную афферентным раздражением различного качества, суммированы в табл. 3.

ТАБЛИЦА

Сравнительная активность анальгетиков при афферентных раздражениях различного качества

Вещество	Доза (*мг/кг*)	Влияние на реакцию активации при раздражении			
		световом	звуковом	болевом	интероцептивном
Морфин	2—3	Подавляет	Ослабляет	Ослабляет	Подавляет
	5—6	»	»	Подавляет	»
Промедол	2	»	Подавляет	»	»
Фенадон	1	»	»	»	
Кодеин	10	Ослабляет	Не изменяет	Не изменяет	

Как видно из таблицы, промедол и фенадон оказывают неизбирательное угнетение нервных структур, ответственных за осуществление реакции активации: подавление ее наблюдается при всех видах афферентных стимулов. Морфин слабее влияет на реакцию активации при звуковых раздражениях. Кодеин не подавляет реакцию на боль и мало изменяет реакцию на звук. Таким образом, в наших наблюдениях не подтвердились данные Silvestrini и Longo (1956) о способности анальгетиков избирательно подавлять реакцию активации на болевые стимулы.

Из изученных анальгетиков промедол и фенадон обладали более универсальным угнетающим действием. У морфина, по сравнению с его синтетическими аналогами, наблюдалось более избирательное действие. Кодеин в больших дозах вызывал возбуждение активирующей системы, поскольку происходила полная десинхронизация ЭКоГ. Возможно, что с этим обстоятельством близко связаны некоторые особенности действия кодеина: судорожный эффект больших доз, возбуждение дыхания.

Интероцептивное раздражение, несмотря на то, что оно имело явно ноцицептивный характер и было достаточно интенсивно (ему,

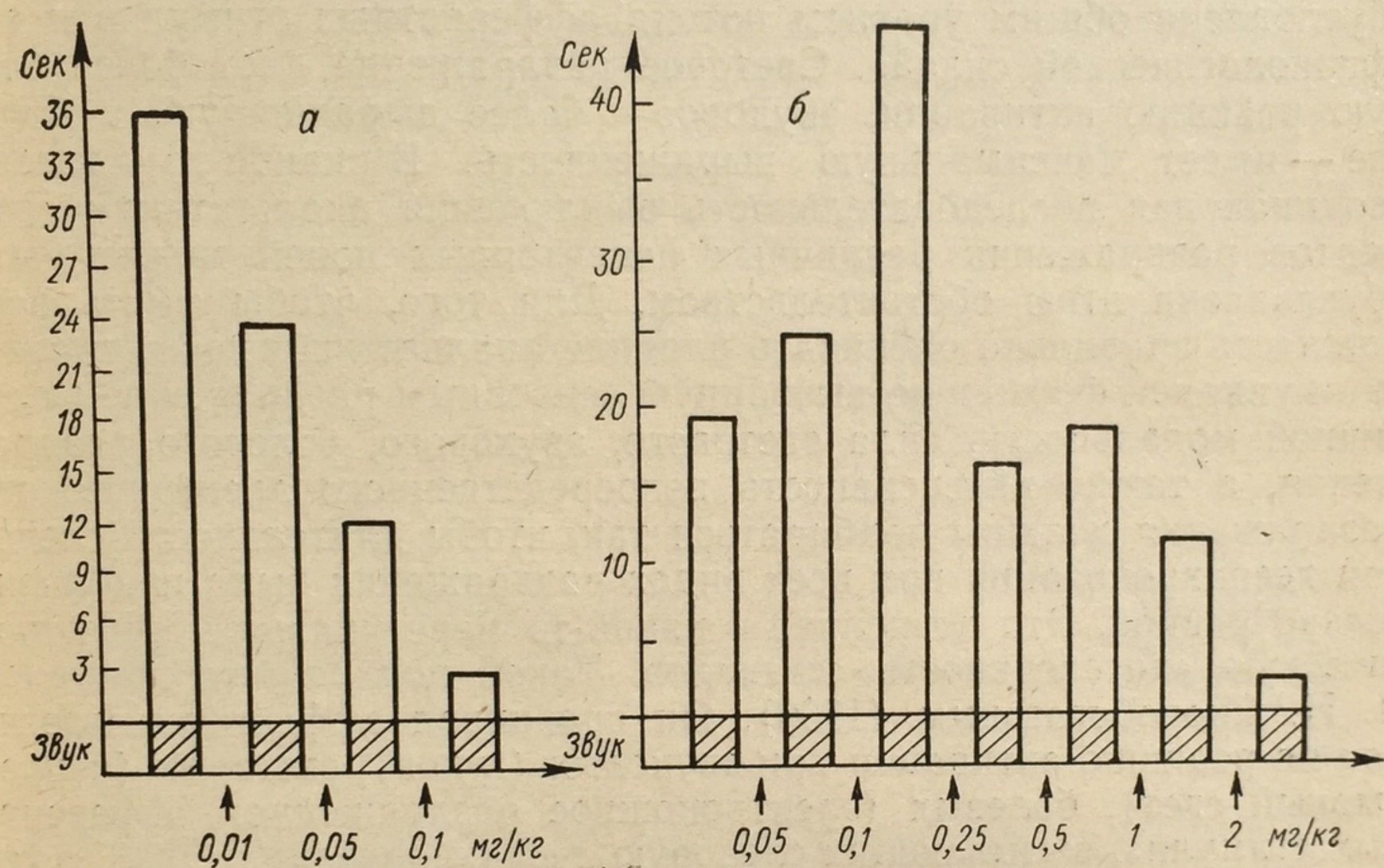


Рис. 31. Влияние возрастающих доз промедола (*а*) и морфина (*б*) на продолжительность реакции активации ЭКоГ у кроликов в ответ на звуковое раздражение

Заштрихованные квадраты — период звукового раздражения; белые столбики — длительность следовой десинхронизации в *сек* (по оси ординат).

как правило, сопутствовала общая двигательная реакция животного), в целом подавлялось от сравнительно меньших доз анальгетиков. Этот факт находит объяснение в плане высказанных нами раньше предположений о проявлении угнетающего влияния анальгетиков на спинномозговые нервные структуры, участвующие в проведении интероцептивных импульсов.

Более отчетливо проявлялось действие анальгетиков на следовую реакцию, т. е. десинхронизацию ЭКоГ, продолжающуюся после прекращения действия раздражителя. При изучении влияния различных доз анальгетиков на выраженность реакции активации ЭКоГ у кроликов при постоянном дозированном звуковом раздражении В. И. Скоробогатовым в нашей лаборатории было показано (рис. 31), что уже от 0,01 *мг/кг* промедола и фенадона укорачивается продолжительность следовой десинхронизации. По мере возрастания дозы этих анальгетиков продолжительность следовой

реакции все больше уменьшалась. Морфин в отдельных случаях в малых дозах (0,05—0,1 *мг/кг*) мог увеличивать продолжительность следовой десинхронизации, в дозах 0,25—2 *мг/кг* уменьшал ее примерно до исходного уровня и только от больших доз (3 *мг/кг* и выше) подавлял эту реакцию. Поскольку продолжительность следовой десинхронизации отражает состояние возбуждения восходящей активирующей системы ретикулярной формации, то эти факты позволяют косвенно судить о влиянии малых доз анальгетических веществ на эту систему.

Выраженность реакции активации (ее длительность), очевидно, обусловлена общим уровнем потока афферентных стимулов и его «физиологической силой». Световое раздражение дает более слабую реакцию активации, звуковое — более выраженную, а болевое — имеет максимальную выраженность. В какой-то степени неодинаковая последовательность выключения анальгетиками эффектов раздражения различных рецепторных полей может быть обусловлена этим обстоятельством. Для того, чтобы иметь возможность правильно оценивать влияние анальгетиков на активацию ретикулярной формации, вызванную сенсорным раздражением различной модальности, сила светового, звукового, болевого раздражения, а также интенсивность непосредственного электрического раздражения должны подбираться так, чтобы длительность следовой десинхронизации при всех видах раздражения была приблизительно равной. Это позволяет в какой-то мере уравнять физиологическую «интенсивность» сигналов. Такой подход был применен В. И. Скоробогатовым (1966). Он сравнивал эффект анальгетиков на реакцию активации при звуковых (гудок), световых (непрерывный свет), болевых (электрокожное раздражение) афферентных стимулах, вызывающих следовую десинхронизацию ЭКоГ в течение 18—20 секунд (рис. 32). В таких условиях морфин, промедол, фенадон, начиная с доз, равных 0,1—0,2 *мг/кг*, укорачивали период следовой десинхронизации ЭКоГ при всех видах сенсорного раздражения приблизительно однотипно. Следовательно, если возбуждение неспецифической афферентной системы происходит с одинаковой силой, то независимо от качества сенсорного раздражения угнетение реакции активации ЭКоГ под влиянием анальгетиков происходит неспецифично.

Не только активация ретикулярной формации афферентными стимулами, но и высокочастотное электрическое раздражение неспецифических таламических ядер сопровождается генерализованной десинхронизацией ЭКоГ. В опытах В. И. Скоробогатова стимуляция n. ventralis anterior осуществлялась так, чтобы следовая десинхронизация по длительности равнялась реакциям, вызванным афферентными стимулами (см. рис. 32). Во всех случаях анальгетики параллельно подавляли как таламическую реакцию в ответ на прямую стимуляцию, так и реакции, возникающие вследствие активации ретикулярной формации сенсорными стимулами.

Таким образом, совершенно одинаковая по внешнему проявлению реакция десинхронизации ЭКоГ, возникающая при прямой

активации ретикулярной формации или при возбуждении ее импульсами, поступающими по коллатералям различных афферентных путей, вследствие сенсорной стимуляции разной модальности, подавляется анальгетиками однотипно. Уменьшаются и ответные потенциалы в различных проекционных зонах ретикулярной формации (кора, обонятельный мозг, зрительные бугры, другие отделы ретикулярной формации), вызванные непосредственным раздражением этой структуры (Gangloff, Monnier, 1955, 1957). Очевидно, что анальгетики подавляют эту полинейронную систему мозгового ствола. С угнетением ретикулярной формации анальгетиками

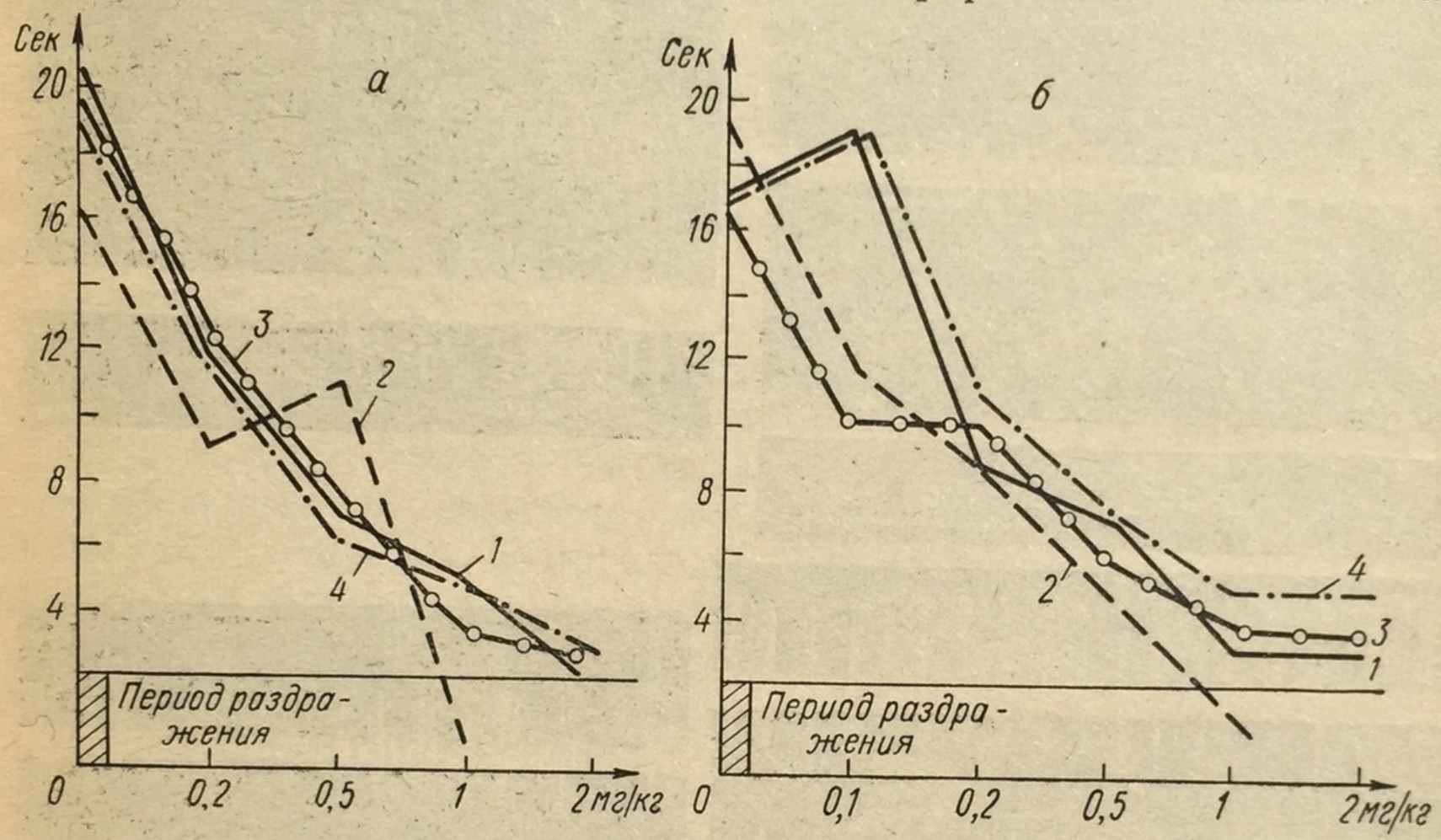


Рис. 32. Изменение длительности следовой десинхронизации под влиянием нарастающих доз промедола (*а*) и морфина (*б*).

По оси абсцисс — дозы введения в *мг/кг*; по оси ординат — продолжительность следовой десинхронизации ЭКоГ в ответ на двухсекундную стимуляцию (заштрихованный столбик). *1* — звук; *2* — раздражение таламуса (200 *имп/сек*); *3* — боль; *4* — свет.

можно связать и появление синхронизации ЭКоГ (сонный ритм) и сопутствующие изменения поведения, наблюдающиеся у кроликов.

С целью большей детализации влияния анальгетиков на ретикулярную формацию А. А. Грантынь (1965а) в нашей лаборатории применил метод внеклеточной регистрации биопотенциалов отдельных ретикулярных нейронов посредством капиллярного микроэлектрода. Оценивались сдвиги фоновой импульсации этих нейронов после введения возрастающих доз анальгетиков. Однако не было получено однотипных результатов, что трудно было и ожидать, учитывая очень большую морфологическую и функциональную гетерогенность отдельных элементов ретикулярной формации. Спонтанная активность разных клеток в области ретикулярной формации продолговатого мозга под влиянием анальгетиков менялась по-разному: учащалась, замедлялась или сохранялась без существенных изменений. Так, на рис. 33, *а* видно, что

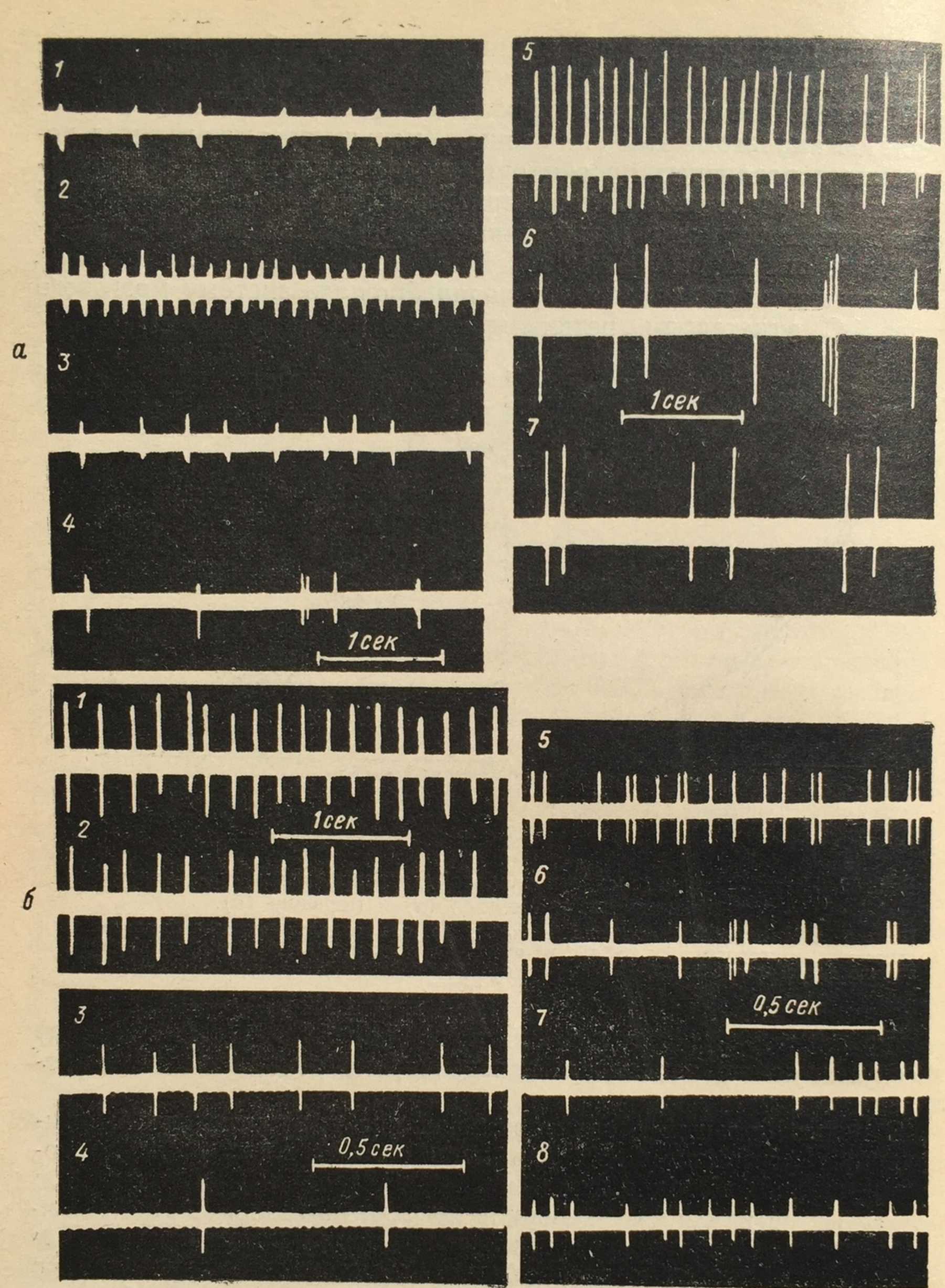


Рис. 33. Влияние промедола (*а*) и морфина (*б*) на спонтанную активность ретикулярных нейронов.

а; *1* — фоновая активность; *2—3—4* — активность того же нейрона после введения промедола в дозе 2 *мг/кг* соответственно через 1, 4 и 10 минут; *5* — фоновая активность другой клетки; *6—7* — активность после введения промедола в дозе 3 *мг/кг* соответственно через 1 и 7 минут; *б* — отсутствие изменений активности нейрона до (*1*) и после 2 *мг/кг* морфина (*2*); урежение ритма после дополнительного введения 4 *мг/кг* морфина (*3*), через 10 минут после повторного введения (*4*); *5* — активность другой клетки до и после 4 *мг/кг* морфина через 1 минуту (*6*), через 3 минуты (*7*) и через 19 минут (*8*).

промедол вызвал учащение спонтанных разрядов одного ретикулярного нейрона, но резко замедлил разряды другой клетки. В другом случае (*б*) морфин в дозе 2 *мг/кг* не изменил активности нейрона, но при увеличении дозы резко снизил ритм его спонтанных разрядов.

Из экспериментов следует, что влияние анальгетиков на разные элементы ретикулярной формации неодинаково. Учащение ритма активности отдельных клеток еще не свидетельствует об активирующем влиянии промедола, так как подобный эффект может быть обусловлен подавлением тормозящих влияний, т. е. интрацентральными сдвигами.

Анальгетики способны подавлять также реакцию активации ЭКоГ, вызванную стимуляцией гипоталамических структур, функционально сопряженных с восходящей системой ретикулярной формации. Однако происходит это в дозах, превышающих пороговые анальгетические. Наблюдения такого плана были выполнены в нашей лаборатории М. М. Козловской (1965, 1966).

В условиях хронических опытов на кроликах с электродами, вживленными в различные поля коры (по атласу M. Rose и S. Rose, 1933) и в ядра заднего гипоталамуса, производилось электрическое раздражение гипоталамуса такой интенсивностью, которая была достаточна для возникновения у животного ориентировочной реакции. Кролик находился в камере, слегка ограничивающей спонтанные движения. Для сравнения применялось световое и звуковое раздражение.

Стимуляция гипоталамуса вызывала депрессию основного ритма ЭКоГ, которая появлялась без заметного латентного периода с началом раздражения и продолжалась 40—80 секунд, несмотря на прекращение стимуляции. Уменьшение продолжительности реакции десинхронизации ЭКоГ под влиянием нарастающих доз морфина отражено на рис. 34. При введении морфина в дозе 0,05—0,1 *мг/кг* следовая реакция укорачивалась, от больших доз (0,5—1 *мг/кг*) подавление следового эффекта нарастало, но в период стимуляции реакция десинхронизации осуществлялась без изменений.

На рис. 35 представлена электрограмма одного из опытов, где у кролика раздражалось дорсо-медиальное ядро гипоталамуса при интенсивности стимулов, вызывающих лишь начальные проявления поведенческой реакции (настораживание). Десятисекундное раздражение сопровождалось длительной следовой десинхронизацией (60—70 секунд.). После повторного введения 0,5 и 1 *мг/кг* морфина следовая реакция резко сократилась (до 10—15 секунд), но никаких изменений в период стимуляции гипоталамуса не произошло. Требовалось увеличение доз морфина до 2—3—4 *мг/кг*, чтобы вызвать некоторое подавление реакции активации в момент стимуляции. Но при усилении раздражения эта реакция опять могла быть воспроизведена. Промедол в дозах 1—1,5 *мг/кг* вдвое сократил продолжительность реакции десинхронизации, а в дозах 2—3 *мг/кг* — полностью ее блокировал.

Трактовка приведенных фактов о действии анальгетиков на ретикулярную формацию встречает известные затруднения. С одной стороны, нет никаких отчетливых данных, указывающих на специфичность действия анальгетиков в отношении восходящей системы ретикулярной формации и на зависимость обезболивающего эффекта от этой системы. Однако угнетение активирующего влияния ретикулярной формации под воздействием анальгетиков, безусловно, может приводить к снижению реактивности, общего уровня возбудимости других систем мозга.

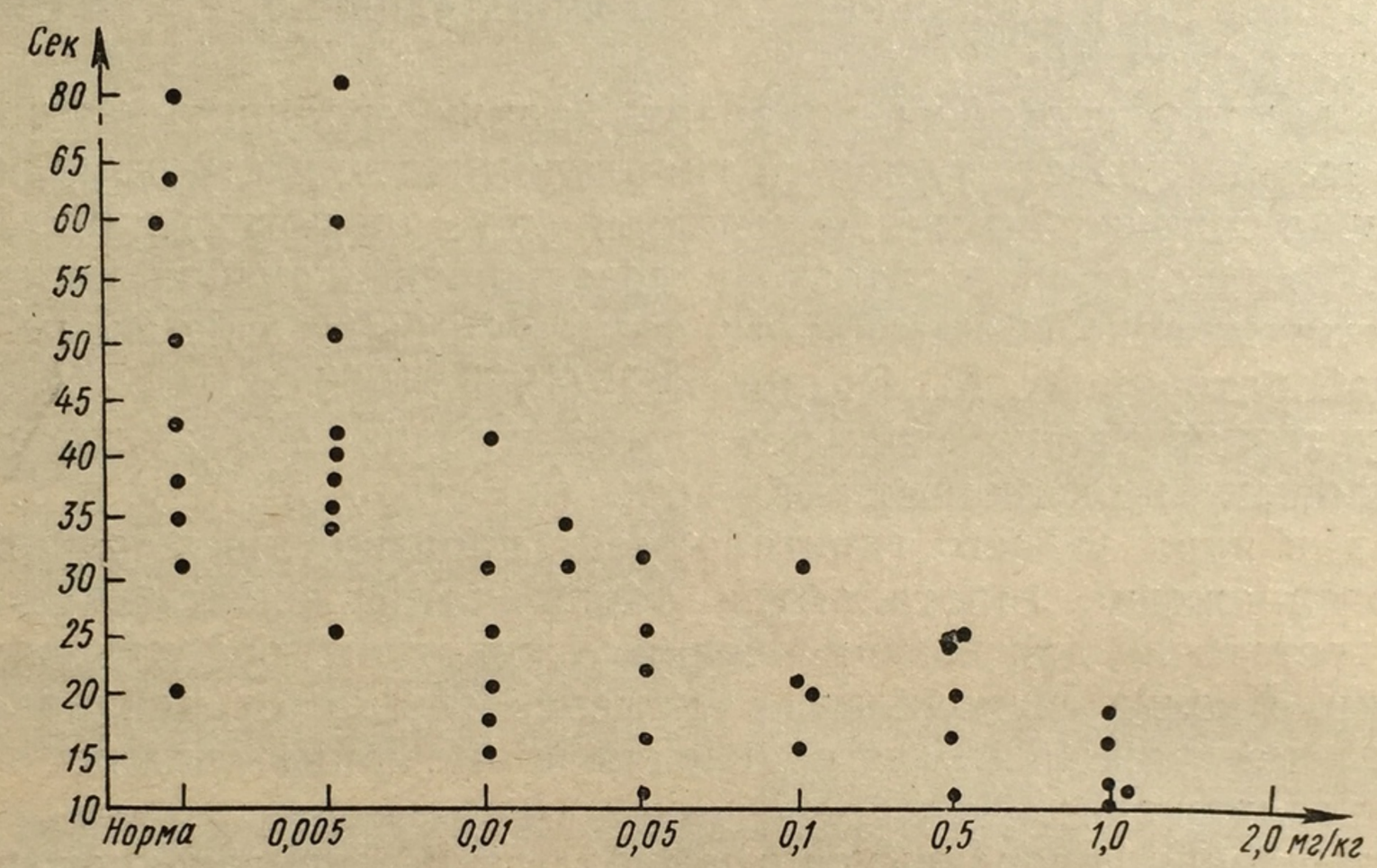


Рис. 34. Изменение продолжительности реакции десинхронизации ЭКоГ, вызванной стимуляцией гипоталамуса, под влиянием нарастающих доз морфина.

По оси абсцисс — дозы морфина в *мг/кг*; по оси ординат — продолжительность десинхронизации в секундах. Точки — отдельные наблюдения.

Активация ретикулярной формации и реакция ЭКоГ проявляется даже на одиночный тактильный стимул. Усиление раздражения до уровня болевого (ноцицептивного) сопровождается резким удлинением периода следовой десинхронизации. Как раз на следовую реакцию анальгетики воздействуют весьма эффективно и в «анальгетическом» диапазоне доз. Однако много других нейротропных средств, не вызывающих обезболивания, также способны уменьшать следовую десинхронизацию, поэтому нет прямых оснований для отождествления этого биоэлектрического феномена с каким-либо проявлением анальгетического эффекта.

Показано, что анальгетики блокируют коллатерали первичных афферентных путей, в частности путей, идущих от медиальной петли к гипоталамической области (Fujita et al., 1954). Вовлечение гипоталамуса является определяющим моментом для возникновения общей комплексной реакции (реакция тревоги), возникающей в ответ на ноцицептивные стимулы. Возможно, что с угнетением гипоталамических влияний связано уменьшение «болевой реак-

ции», вызываемое анальгетиками. Однако требует дополнительного анализа вопрос о связи угнетения следовой десинхронизации ЭКоГ и активации гипоталамуса.

Диффузная таламическая система. Если раздражение неспецифических таламических ядер стимулами высокой частоты вызывает десинхронизацию мозговых потенциалов, то при раздражении тех же ядер в редком ритме возникает физиологический процесс иной природы.

Изменение мозговых потенциалов при стимуляции таламических ядер в редком ритме было описано под названием реакции вовлечения (recruitment). Внешнее проявление этого феномена состоит в том, что при раздражении интраламинарных ядер зрительных бугров в ритме, близком к спонтанному (5—10 в секунду), отводимые от коры потенциалы прогрессивно возрастают по амплитуде. Каждый следующий, электроотрицательный при поверхностном отведении, биопотенциал превышает предыдущий. При непрерывной стимуляции постоянной силы ответные потенциалы периодически то уменьшаются, то снова увеличиваются по амплитуде и очень напоминают спонтанные «залпы веретен», возникающие в коре мозга при барбитуратовом наркозе. Несмотря на то, что реакция вовлечения может быть обнаружена в самых различных областях коры, все же наибольшее выражение она имеет во фронтальной доле и меньше — в париетальной и затылочной областях. В передних отделах мозга существует более широкий диапазон воспроизводимых ритмов (от 3 до 12 в секунду), в париетальных — более узкий (5—7 в секунду).

Между восходящей активирующей системой ретикулярной формации и диффузной таламической системой, ответственной за феномен «вовлечения», существуют антагонистические отношения. Активирующие влияния ретикулярной формации (реакция активации) могут блокировать реакцию вовлечения во всех кортикальных областях, особенно в сенсорных.

Если активность ретикулярной формации мозгового ствола анальгетиками подавляется, то медиальная таламическая система ими активируется. Нет прямых данных, которые могли бы дифференцировать, является ли это возбуждение первичным или оно является следствием подавления системы ретикулярной формации. Электрический ответ коры (реакция вовлечения) на редкое ритмическое раздражение таламических ядер после введения морфина возрастает как по амплитуде, так и по длительности колебаний. Морфин вызывает также появление спонтанной синхронизации ритмов коры и интраламинарных таламических ядер (типа реакции вовлечения), что также свидетельствует об его возбуждающем влиянии на эту систему.

Видимо, не во всех таламических ядрах происходят однозначные изменения функции под влиянием морфина. По данным Fujita et al. (1954), реакцию вовлечения, возникающую у кошек при раздражении n. centralis lateralis, n. centrum medianum, морфин (6 *мг/кг*) угнетает, а при стимуляции n. ventralis anterior —

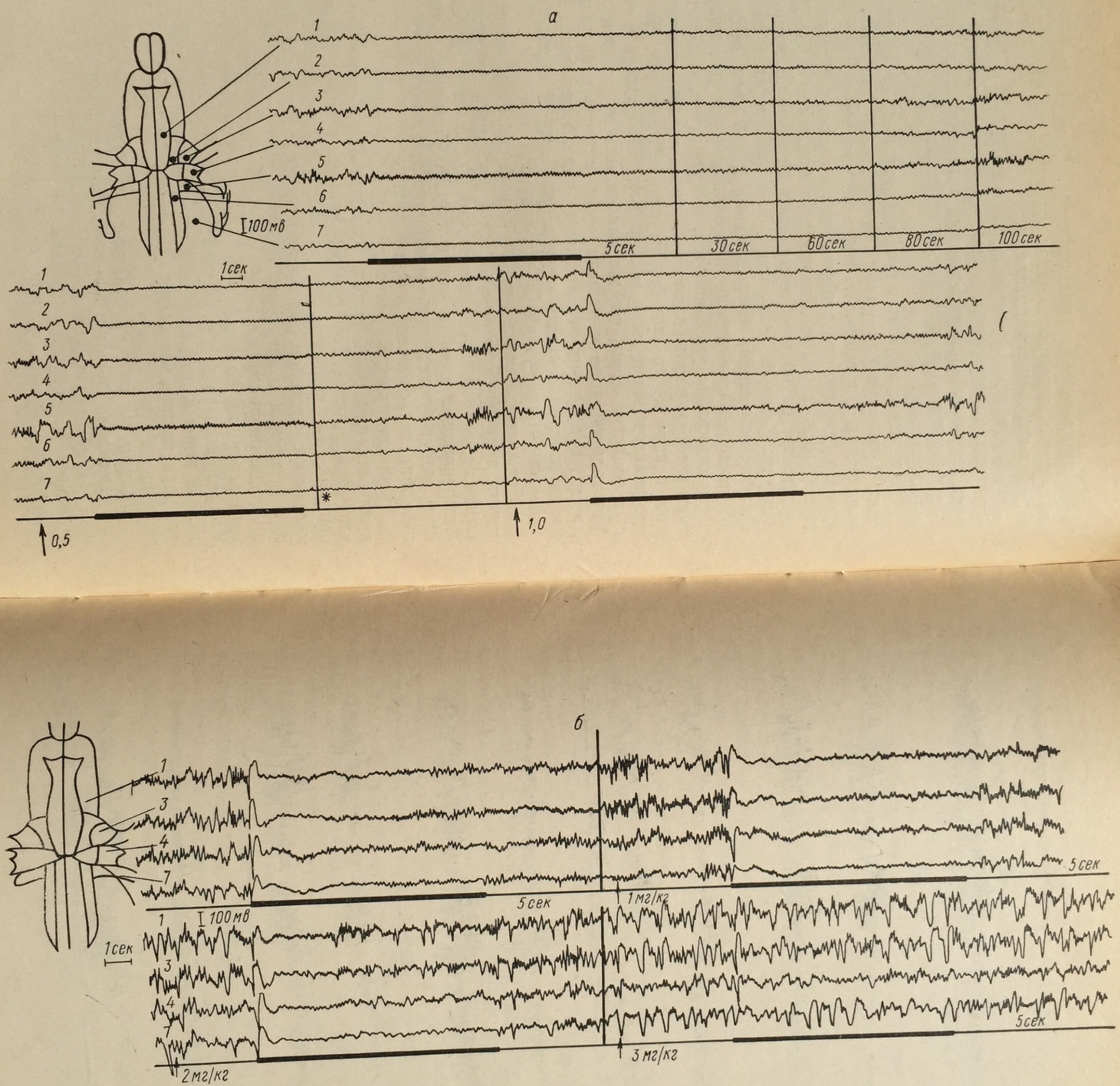
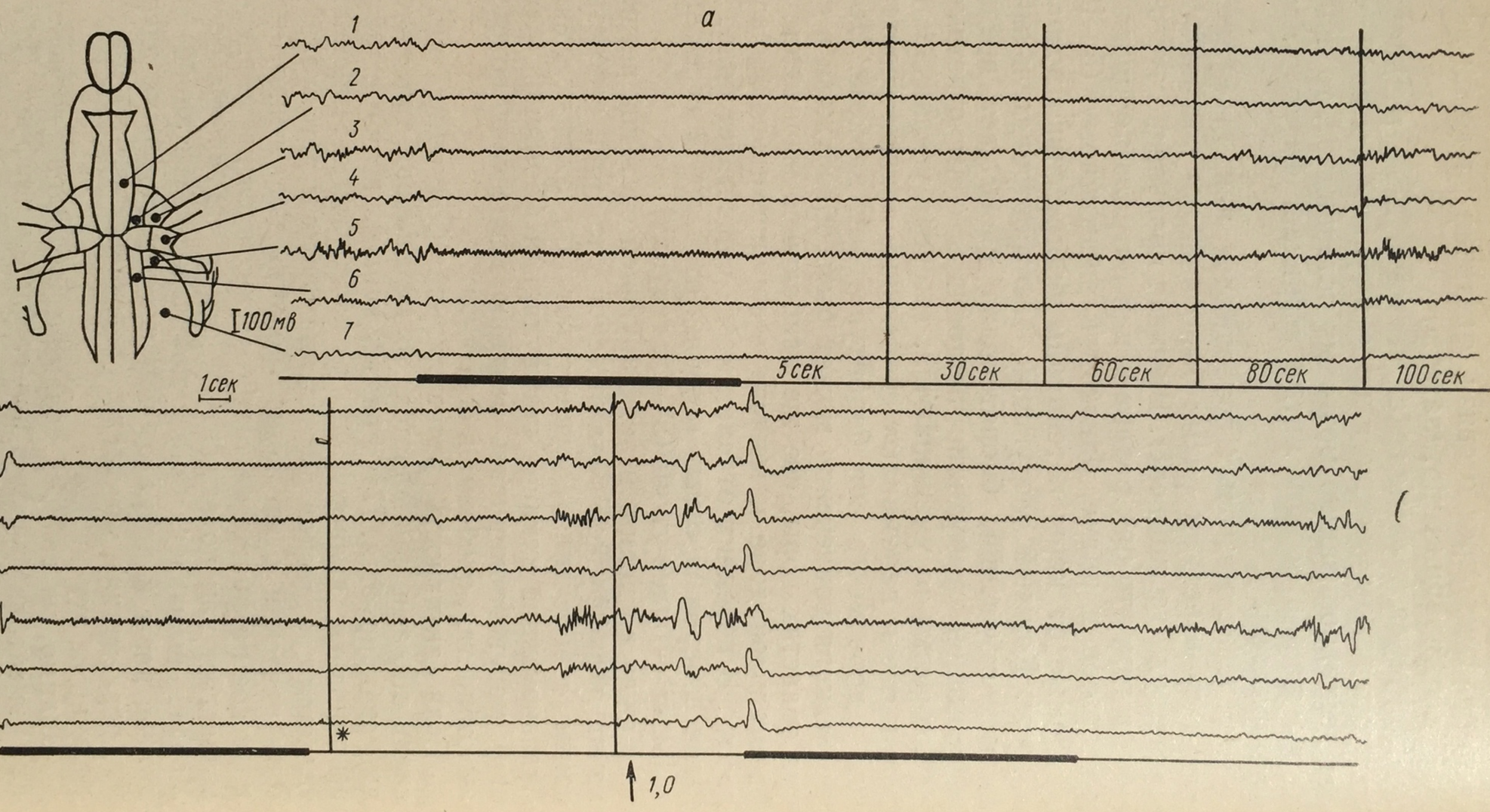


Рис. 35. Влияние морфина (*а*) и промедола (*б*) на реакцию активации ЭКоГ, вызванную стимуляцией дорсо-медиального ядра гипоталамуса.

Показаны отдельные фрагменты ЭКоГ. Цифры на отметке раздражения указывают время, прошедшее после стимуляции. Период раздражения обозначен черной линией. Слева на схеме мозга кролика указаны точки отведения. Обозначения: *1* — area praec. agran. *2* — praec. gran., *3* — pariet. 1, *4* — pariet. 2, *5* — pariet. 3, *6* — pariet. 4, *7* — str. (номенклатура полей по атласу M. Rose и S. Rose, 1933). * — остановка записи 3 секунды.


а
1
2
3
4
5
6
7
100мв
5сек
30сек
60сек
80сек
100сек
1сек
0,5
1,0

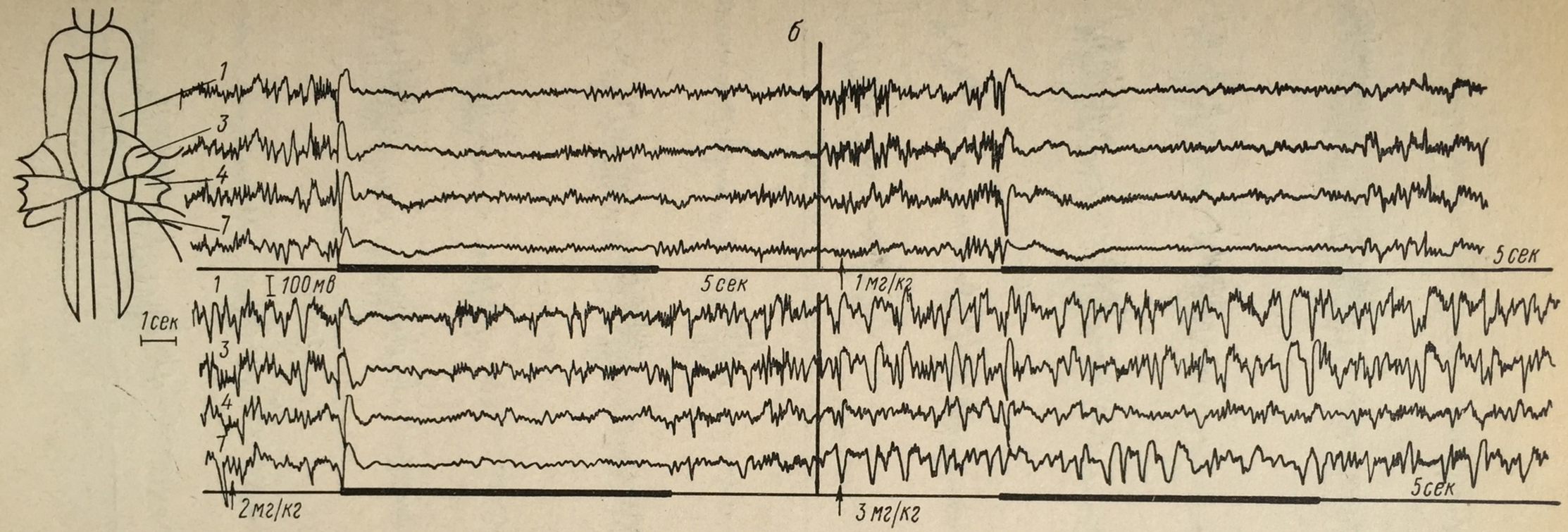


Рис. 35. Влияние морфина (*а*) и промедола (*б*) на реакцию активации ЭКоГ, вызванную стимуляцией дорсо-медиального ядра гипоталамуса.

Показаны отдельные фрагменты ЭКоГ. Цифры на отметке раздражения указывают время, прошедшее после стимуляции. Период раздражения обозначен черной линией. Слева на схеме мозга кролика указаны точки отведения. Обозначения: *1* — area praec. agran. *2* — praec. gran., *3* — pariet. 1, *4* — pariet. 2, *5* — pariet. 3, *6* — pariet. 4, *7* — str. (номенклатура полей по атласу M. Rose и S. Rose, 1933), * — остановка записи 3 секунды.

морфи
фин в
муляц
loff и
морфи
том н
ную т
облег
мацию
Пе
вызы
ложит
быть
сказа
следс
гонист
ность
вижно
в одн
стиму
На
с хро
редне
туды
женно
ния (
Пр
ной с
биопо
аналь
ких с
(0,1—
ритма
ния. С
на ф
(1—2
регист
даже
формы
Пр
лобно
ния (
ных х

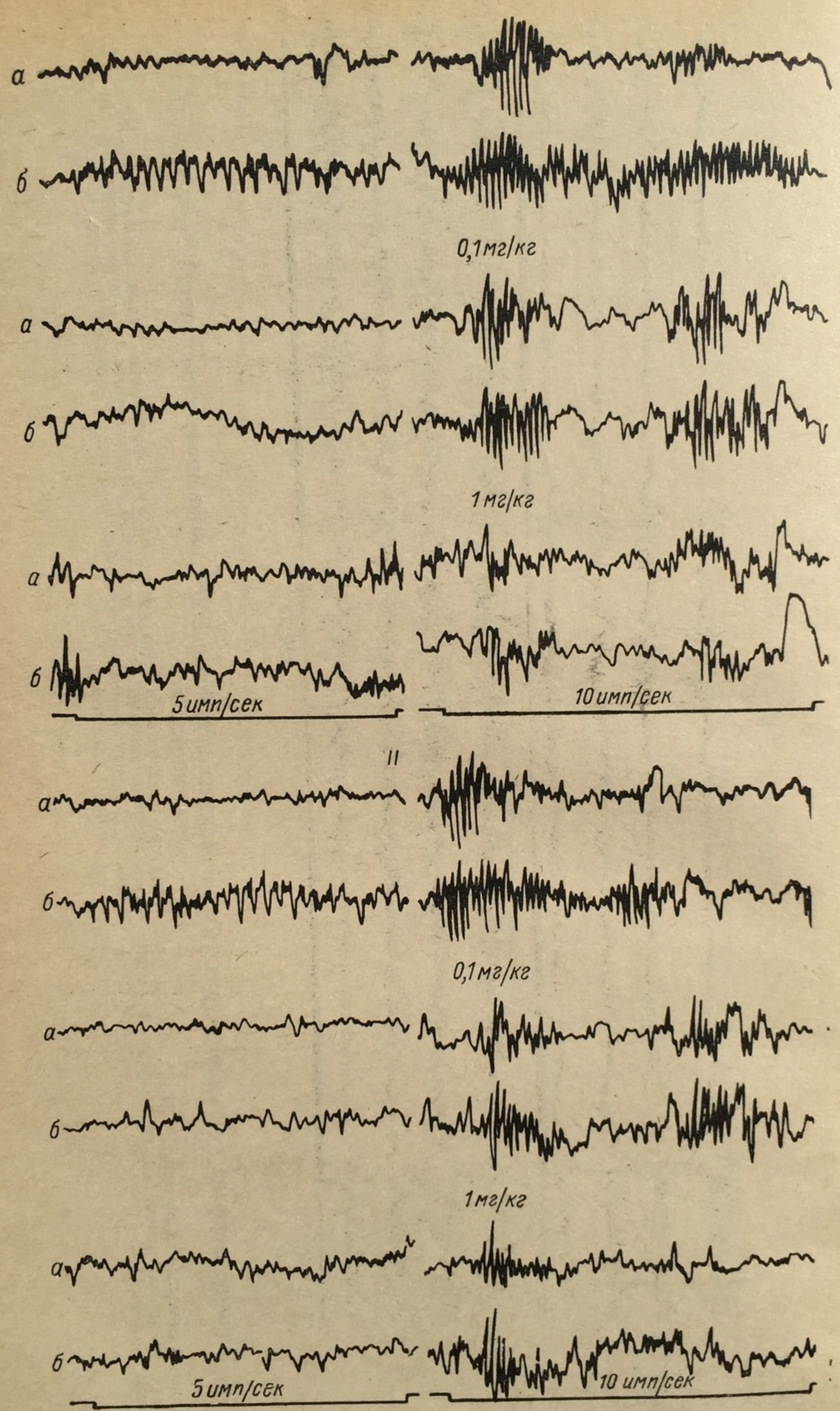


Рис. 3

I — моро
областей

морфин возбуждает. Однако по данным Chin и Domino (1961), морфин в дозах 0,1—1 *мг/кг* усиливает реакцию вовлечения при стимуляции n. centrum medianum, n. lateralis posterior у собак. Gangloff и Monnier (1957) отметили, что у кроликов большие дозы морфина усиливают реакцию вовлечения, и считают это результатом непосредственного действия анальгетиков на интраламинарную таламическую систему. Chin и Domino допускают, что это облегчение может быть следствием угнетения ретикулярной формации.

Поскольку известно, что возбуждение ретикулярной формации вызывает подавление реакции вовлечения, то естественно предположить, что усиление реакции вовлечения анальгетиками может быть вызвано угнетением активирующей системы, поэтому трудно сказать, является ли это возбуждение первичным или оно является следствием подавления активирующей системы, учитывая их антагонистические взаимоотношения. Для того, чтобы иметь возможность судить об изменении возбудимости и функциональной подвижности неспецифических ядер таламуса, В. И. Скоробогатов в одном и том же опыте использовал различную силу и частоту стимулов.

Наблюдения производились на ненаркотизированных кроликах с хронически вживленными электродами. При раздражении передне-вентрального ядра таламуса импульсами пороговой амплитуды (3—4 *в*) ответы регистрировались в лобной области. Выраженность ответа зависела как от частоты, так и от силы раздражения (рис. 36).

При пороговой силе раздражения в ритме 2—5 *имп/сек* в лобной области (area praecentralis granularis) возникают ответные биопотенциалы, синхронные с частотой раздражения. При введении анальгетиков (морфин, промедол) в дозах 0,01—0,05 *мг/кг* никаких существенных сдвигов не наблюдается. От больших доз (0,1—0,2 *мг/кг*) происходит трансформация воспроизводимого ритма и снижение амплитуды ответов вплоть до полного подавления. Однако при увеличении интенсивности стимулов (на 1 *в*) даже на фоне действия больших доз промедола или морфина (1—2 *мг/кг*) регулярные, синхронные с ритмом стимуляции ответы регистрируются не только в прецентральной гранулярной зоне, но даже и в соседней area praecentralis agranularis, хотя и в трансформированном ритме.

При частоте стимуляции 10 *имп/сек* в затылочной и особенно лобной областях иногда наблюдалось появление реакции вовлечения (типа «залпа веретен»). Такая реакция у ненаркотизированных животных вызывается с трудом, чаще наблюдались синхрон-

---

Рис. 36. Влияние анальгетиков на ответы лобных областей, вызванные раздражением таламуса.

I — морфин; *II* — промедол; *а*, *б* — биоэлектрическая активность в двух зонах лобных областей мозга кролика. Цифры на отметке раздражения — частота стимуляции передне-вентрального ядра таламуса.

ные с ритмом раздражения ответы постоянной амплитуды. Под влиянием 0,01—0,05 *мг/кг* морфина и промедола количество разрядов в «залпе веретен» уменьшалось, но при увеличении дозы до 0,1—0,2 *мг/кг*, напротив, число пиков в разряде нарастает, а в диапазоне доз 0,5—1 *мг/кг* число разрядов резко увеличивается.

Ответные корковые потенциалы при введении морфина, промедола или фенадона в дозе 0,5—2 *мг/кг* трансформировались по ритму, снижались по амплитуде или полностью подавлялись. Однако даже при незначительном увеличении амплитуды стимулов в прецентральной гранулярной зоне вновь воспроизводятся биоэлектрические ответы, синхронные с ритмом раздражения. Одновременно можно было зарегистрировать реактивные потенциалы в прецентральной агранулярной и затылочной долях в течение первых секунд раздражения. При увеличении ритма стимуляции до 20 *имп/сек* влияние анальгетиков (0,2—0,5 *мг/кг*) было выражено еще более резко. Кортикальные ответы либо трансформировались по ритму, либо полностью подавлялись. Но при использовании раздражений значительно превышающих пороговые, анальгетики даже в больших дозах (2—5 *мг/кг*) не оказывали заметных влияний на корковые ответы.

Результаты наблюдений В. И. Скоробогатова свидетельствуют, что под влиянием анальгетиков происходит повышение порога раздражения обследованных таламо-кортикальных процессов. Однако на каком уровне — кортикальном или таламическом — развивается основное действие анальгетиков, из этих опытов еще нельзя было заключить. В связи с этим В. И. Скоробогатовым были проведены эксперименты с одновременной регистрацией биоэлектрической активности как с поверхности коры, так и из подлежащего белого вещества. Было показано, что ответные биопотенциалы при пороговой стимуляции n. ventralis anterior возникали сначала в белом веществе лобной области, и лишь при увеличении интенсивности стимулов ответы регистрировались в коре. Однако можно было отметить, что, несмотря на регулярные, соответствующие ритму стимуляции, ответы в белом веществе, в коре первоначально регистрировались трансформированные потенциалы, и только по мере усиления раздражения — синхронные ритмы.

Под влиянием анальгетиков ответы с поверхности коры угнетались значительно раньше или от меньших доз, чем биопотенциалы из белого вещества. После введения морфина или промедола в дозах порядка 1 *мг/кг* происходил существенный сдвиг порога раздражения передне-вентрального ядра зрительных бугров (с 2,5 до 4 *в*), при этом в белом веществе коры регистрировались только трансформированные по ритму ответы. Усиление раздражения (до 5 *в*) способствовало появлению синхронных потенциалов в белом веществе и трансформированных ритмов, отводимых от поверхности коры. При повышении дозы анальгетиков (2—3 *мг/кг*) ответы в белом веществе резко трансформировались по ритму и амплитуда их уменьшалась.

На основании этих опытов можно сделать заключение, что угнетение ответов, вызванных стимуляцией диффузных таламических ядер, под влиянием анальгетиков происходит как на уровне коры (трансформация ответов в сером веществе коры при регулярных ответах в белом веществе), так и на таламическом уровне (падение амплитуды и трансформация ответов в белом веществе).

Реакция вовлечения — феномен осцилляторной природы, образованный импульсами, циркулирующими по замкнутым цепочкам нейронов как на уровне зрительных бугров, так и в коре. В таких системах один импульс, дошедший до подобной цепочки, возбуждает другую цепь, третью и т. д., пока импульс снова не вернется к первому элементу цепи. Если к этому времени закончился рефрактерный период всей группы возбудимых нейронов, то начинается второй цикл возбуждения. В случае следования повторных импульсов в оптимальном ритме второй импульс достигает начального элемента цепи как раз к моменту, когда он разряжается под влиянием импульсов циркулирующей сети, вследствие этого второй стимул вовлекает в реакцию дополнительные нейроны и ответ по амплитуде нарастает. При отсутствии источника энергии, питающего эти цепочки, циркуляция постепенно затухает. Изменение функционального уровня каких-либо элементов взаимосвязанных нейрональных кругов приводит к нарушению процесса.

Таким образом, анальгетики в диапазоне анальгетических доз повышают порог ответных кортикальных реакций при стимуляции n. ventralis anterior, одновременно уменьшается распространение реакции вовлечения в соседние кортикальные поля. Все это указывает на нарушение передачи возбуждения, на внутрицентральные сдвиги в диффузных таламических ядрах. Особенно отчетливо действие анальгетиков при более высоких ритмах стимуляции, что указывает на изменения функциональной подвижности (лабильности) нейрональных систем диффузной таламо-кортикальной проекционной системы. Одновременно действие анальгетиков проявляется, очевидно, и на кортикальном уровне, на внутрикортикальные процессы; так как трансформация ритма и подавление ответов, отводимых с поверхности коры, происходит от меньших доз анальгетиков и более отчетливо, чем в подлежащем белом веществе тех же проекционных зон коры.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ МОЗГА

Электроэнцефалографический анализ является одним из косвенных методов, позволяющих судить об изменениях функционального состояния коры головного мозга под влиянием лекарственных веществ.

Однократная инъекция терапевтической дозы морфина здоровым людям вызывает либо некоторое уплощение кривой электрокортикограммы (ЭКоГ) с появлением вспышек высоковольтных

потенциалов, иногда с одновременным развитием сонливости (С. А. Чугунов, 1950), либо вовсе не отражается на картине биопотенциалов мозга (Andrews, 1941). Gibbs и Maltby (1943) отмечали при этом начальное повышение волн ЭКоГ с последующим снижением общей амплитуды кривой. Изменения электрической активности мозга под влиянием анальгетиков непостоянны, и не всегда развиваются параллельно клиническому эффекту: при наличии типичных «сонных» ритмов в ЭКоГ человек может не ощущать никаких признаков сонливости и наоборот (Isbell et al., 1948; Wikler, 1954).

Изучение влияния анальгетиков на ЭКоГ экспериментальных животных проведено рядом авторов (Cahen, Wikler, 1940; Leimdorfer, 1948; Wikler, Altschul, 1950; Goldstein, Aldunate, 1960). Однако они применяли в своих экспериментах очень большие дозы этих веществ (10—20—50 *мг/кг* морфина), хотя и называли их «малыми дозами». У собак, кошек, кроликов и крыс отмечено повышение электрогенеза: первоначальное увеличение амплитуды и ритма биопотенциалов с последующим появлением нерегулярных медленных высоковольтных волн. Большие дозы морфина (100—200 *мг/кг*) или метадона (75 *мг/кг*) вызывают появление «судорожных» потенциалов.

Общая поведенческая и двигательная активность животного на высоте действия морфина в целом соответствует картине биоэлектрических сдвигов, хотя и не полностью (Wikler, 1952) В период регистрации медленных ритмов в коре и других отделах мозга, животные сонливы, индифферентны к болевым и другим стимулам, замедлено дыхание, сердечный ритм.

У кураризированных кроликов Longo (1962) описал три фазы изменений ЭКоГ под влиянием возрастающих доз морфина. От 5—40 *мг/кг* преобладали медленные (2—3 в секунду) волны высокой амплитуды; от 50—100 *мг/кг* развивалось прогрессивное снижение веретен и высоковольтных волн и появлялись отдельные быстрые выбросы; от 150—200 *мг/кг* возникала судорожная активность. Эти фазы в значительной степени соответствовали изменению поведения кроликов. Синхронизация ЭКоГ совпадает с успокоением и ареактивностью животного, вторая фаза — с возбуждением и дыхательными расстройствами, третья — с судорожными явлениями. Однако все эти сдвиги биопотенциалов мозга можно относить также к проявлению токсического действия анальгетиков, вводимых в чрезвычайно высоких дозах.

В хронических экспериментах на кроликах, с вживленными в разные отделы мозга электродами, влияние анальгетиков на ЭКоГ появляется значительно более отчетливо. Gangloff и Monnier (1955, 1957) наблюдали, что сразу же после внутривенной инъекции анальгетика не только в коре, но и в подкорковых структурах появляются медленные высокие волны с периодическими «веретенами» (12—14 в секунду). Время от времени в сенсомоторной коре, медиальном таламусе и обонятельном мозге на высоте действия морфина появлялись острые волны и даже пики. Однако

эти авторы тоже применяли сравнительно высокие дозы анальгетиков (морфин 20—40 *мг/кг*, леворфан 10 *мг/кг*).

По нашим данным (А. В. Вальдман, 1961 а, б), изменения ЭКоГ у ненаркотизированных кроликов проявляются от значительно меньших доз анальгетиков. Морфин, промедол и фенадон способствовали синхронизации ЭКоГ и появлению высоковольтных волн с ритмом 2—3 в секунду. Кодеин в дозах 10 *мг/кг* также вызывал синхронизацию мозговых потенциалов. Однако в больших дозах (20 *мг/кг*) он вызывал вторичную десинхронизацию ЭКоГ, иногда с появлением на этом фоне «залпов веретен».

Детально влияние анальгетиков на биоэлектрическую активность разных зон коры головного мозга было изучено в нашей лаборатории В. И. Скоробогатовым (1966, 1970). Он осуществлял униполярное отведение от ряда кортикальных полей (рис. 37) у кроликов через вживленные электроды. Это давало возможность судить о степени изменения ЭКоГ в разных отделах полушарий.

Анализ фоновой ЭКоГ спокойного кролика позволил выделить три основных типа волн: быстрые колебания с частотой до 15 в секунду (альфа-подобный ритм) и амплитудой 27 ± 2 *мкв*; более медленные колебания с частотой 4—7 в секунду (тета-ритм) и амплитудой $44 \pm 3{,}7$ *мкв* и одиночные медленные колебания с частотой 1—4 в секунду (дельта-ритм) с амплитудой $51 \pm 2{,}3$ *мкв*. На этом фоне периодически наслаивались одиночные залпы «веретен» с периодичностью 1—3 в минуту.

Для того, чтобы иметь возможность количественной оценки изменений ЭКоГ, производилось измерение амплитуды всех трех ритмов и подсчет количества волн за 10 секунд. Измерения подвергались статистической обработке по ритмам как по отдельным отведениям в каждом опыте, так и по суммарной активности всех областей (в одном опыте и в пяти опытах). Результаты опытов показали, что под влиянием исследованных анальгетиков наиболее выраженные изменения наблюдались со стороны амплитуды волн, тогда как изменения их количества носили в основном недостоверный характер. Наибольшие изменения были обнаружены в затылочной и лобной областях и выражались в волнообразном увеличении амплитуды биопотенциалов всех ритмов.

На рис. 38 графически представлены суммарные данные по изменению амплитуды быстрых, средних и медленных колебаний ЭКоГ под влиянием возрастающих доз промедола и морфина. Промедол в дозе 0,1 *мг/кг* вызывает повышение амплитуды биопотенциалов мозга, однако при увеличении дозы до 0,2 *мг/кг* их амплитуда снова снижается до исходного уровня. И лишь при увеличении дозы промедола до 0,5 *мг/кг* вновь отмечается возрастание амплитуды колебаний (дельта и альфа-подобные ритмы). Следует отметить, что эти изменения носят наиболее выраженный характер в лобной и затылочной областях. По сравнению с промедолом, морфин изменял амплитуду биопотенциалов в меньшей степени. В дозах 2 *мг/кг* и выше морфин уменьшал первоначально возросшую амплитуду.

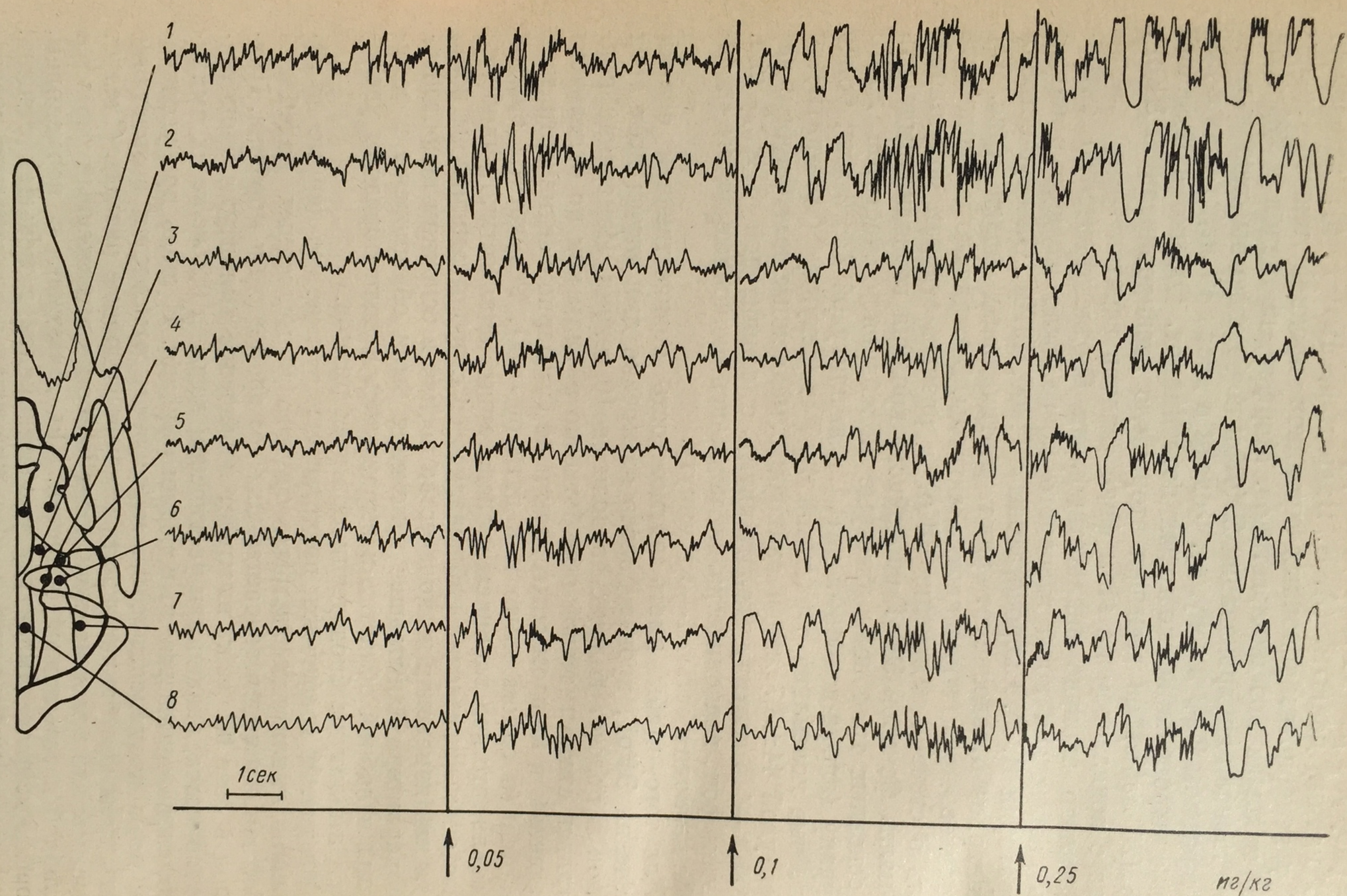


Рис. 37. Влияние разных доз промедола на ЭКоГ кролика.
1—7 — обозначения те же, что на рис. 35; *8* — RSG.

Под влиянием фенадона изменения фоновой активности ЭКоГ также проявлялись в основном увеличением амплитуды волн. Это отмечалось уже при введении 0,05—0,1 *мг/кг* фенадона, однако изменения не имели достоверного характера. И только в дозе 0,2 *мг/кг* фенадон вызывал увеличение амплитуды с 36±2 *мкв* до 48±4 *мкв* для средних волн и с 44±7 до 74±9 *мкв* для медленных волн. Дальнейшее увеличение дозы фенадона до 0,5—1 *мг/кг* не оказывало существенного влияния на амплитуду биопотенциалов мозга. Увеличение электрогенеза (общей амплитуды биопо-

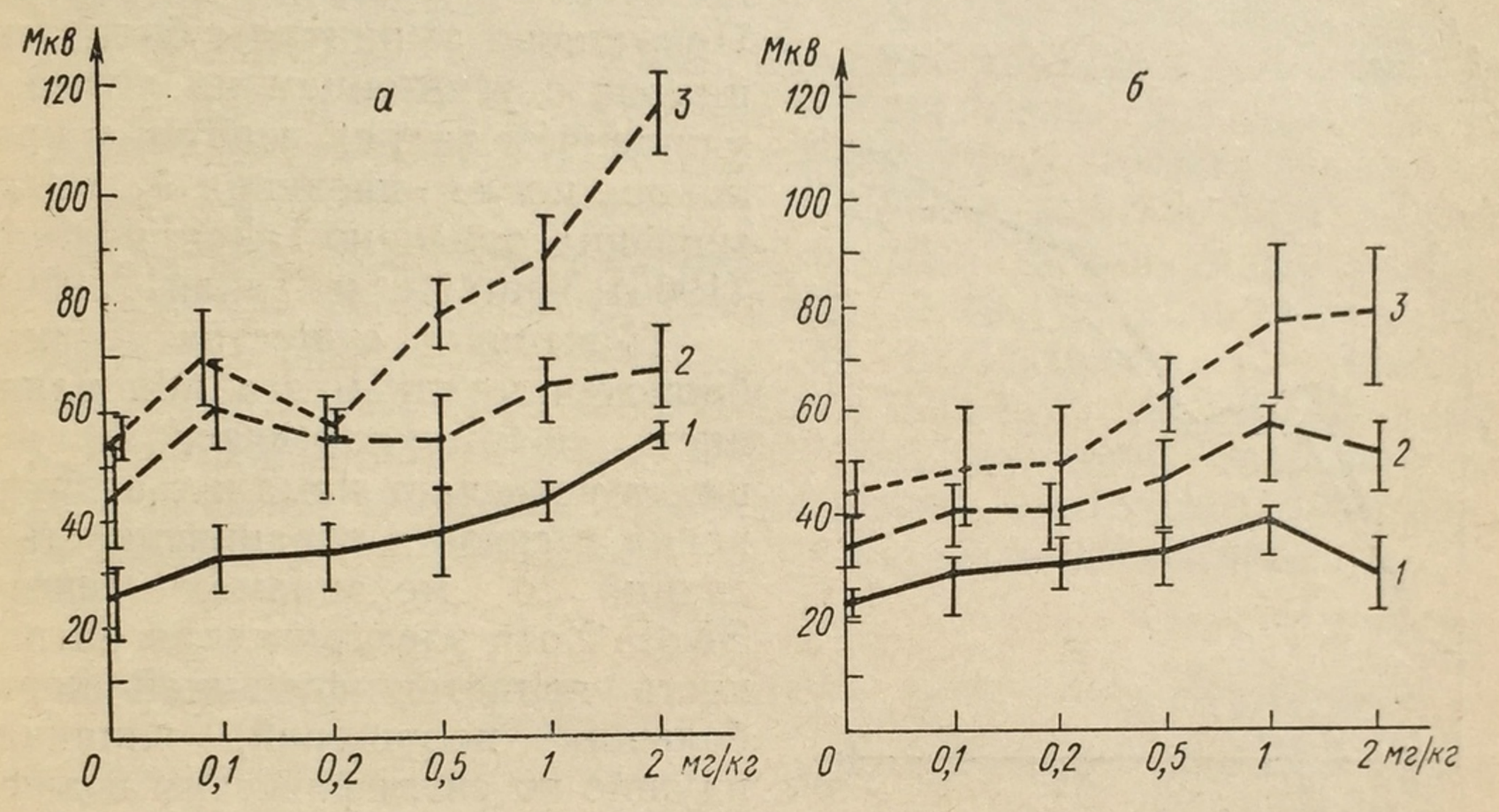


Рис. 38. Изменение амплитуды колебаний ЭКоГ под влиянием нарастающих доз промедола (*а*) и морфина (*б*).

По оси абсцисс — дозы анальгетика в *мг/кг*; по оси ординат — амплитуда волн в *мкв*; *1* — альфа-ритм; *2* — тета-ритм; *2* — дельта ритм (суммарные данные по трем отведениям в пяти опытах).

Рис. 37. Влияние разных доз промедола на ЭКоГ кролика. 1—7 — обозначения те же, что на рис. 35; 8 — RSG.

тенциалов) под влиянием морфина у кроликов отметили Goldstein и Aldunate (1960).

В табл. 4 суммированы данные В. И. Скоробогатова по изменению амплитуды биопотенциалов мозга под влиянием анальгетиков. Возрастание амплитуды достигало максимума при введении промедола в дозе 2 *мг/кг*, морфина и фенадона — 1 *мг/кг*.

ТАБЛИЦА 4

Влияние анальгетиков на амплитуду волн ЭКоГ

Вещество	Доза (*мг/кг*)	Увеличение амплитуды ритмов (% к исходной)		
		альфа	тета	дельта
Промедол	2	100	150	230
Морфин	1	160	150	179
Фенадон	1	150	60	170

Изменения фоновой активности ЭКоГ выражались (кроме увеличения амплитуды) еще и увеличением количества залпов «веретен» (с 1—3 до 10—11 «залпов веретен» в минуту). Это отмечалось уже при введении морфина и промедола в дозах 0,1 *мг/кг*. Эффект нарастал по мере увеличения дозы до 1—2 *мг/кг*.

На рис. 39 отражена зависимость между дозой анальгетиков и общим числом «залпов веретен» за 1 минуту. Веретенная активность была выражена не во всех областях одинаково: наиболее сильно — в лобных областях, менее выражена в затылочных, и почти не наблюдалась в других. Повышение амплитуды биопотенциалов с угнетением их ритма и учащением залпов веретен у кроликов после введения 8 *мг/кг* морфина отмечено Takagi и Ishida (1965), Yamatsu и Takagi (1966).

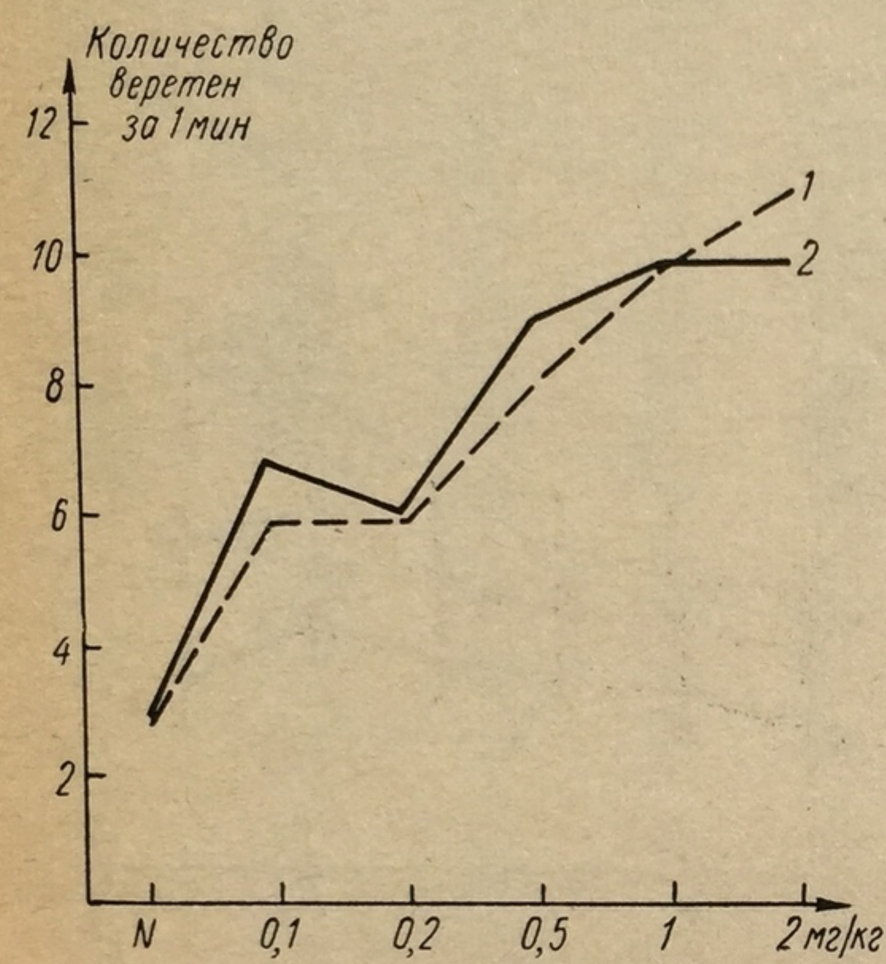


Рис. 39. Зависимость между дозой анальгетиков и общим числом «залпов веретен».

1 — морфин; *2* — промедол.

Трактовка существа сдвига биопотенциалов мозга под влиянием фармакологических веществ встречает немалые затруднения в связи с ограниченностью знаний о механизмах генеза ЭКоГ. Хотя электрическая активность является функцией коры больших полушарий, влияния, идущие по специфическим и диффузным афферентным системам от подкорковых образований, во многом регулируют уровень функционального состояния кортикальных нейронов и изменяют характер ЭКоГ.

Электрическая активность мозга — результат двух видов электрогенеза: распространяющегося и синаптического (Д. Пурпура, 1963). Синхронизация активности кортикальных нейронов через первичные афферентные или межполушарные проекции вызывает разряды, соответствующие величине аксонного пикового потенциала. Они могут быть зарегистрированы с поверхности коры. Сигналы от неспецифических проекционных систем вызывают в основном дендритно-синаптические процессы.

Альфа-подобный ритм отражает возбуждение дендритных сплетений поверхности коры (И. С. Беритов, 1969). Он обусловлен взаимодействием нейрональной активности коры и промежуточного мозга. Имеется значительное сходство в спонтанном альфа-подобном ритме и реакцией вовлечения, вызванной стимуляцией неспецифических ядер таламуса. Допускается, что в основе альфа-подобного ритма лежит возвратное торможение коллатералей таламических аксонов, вызывающих ТПСП на уровне кортикальных нейронов.

Дельта-волны большинство исследователей связывают со значительным снижением возбудимости не только самих кортикальных нейронов, но и подкорковых структур. Импульсация из подкорковых образований оказывает значительное влияние на пространственную синхронизацию биопотенциалов коры головного мозга.

Таким образом, на основании дендритной теории корковых потенциалов ЭКоГ отражает постоянное взаимодействие на нейрональном уровне коры специфической и неспецифической афферентации (активирующей и депримирующей) таламуса и ретикулярной формации мозгового ствола, поэтому изменение ЭКоГ может отражать изменения активности как самих корковых нейронов, так и сдвиги притока импульсации по афферентным системам.

Действие анальгетиков на ретикулярную формацию и неспецифические афферентные системы подробно изложены выше. Сопоставление доз морфина, изменяющих ЭКоГ и некоторые и биоэлектрические феномены, отражающие состояние отдельных функциональных систем мозга (табл. 5), показывают, что имеется большое совпадение (а в ряде случаев и тождество) эффективных доз. Несомненно, что сдвиги ЭКоГ под влиянием анальгетиков обусловлены не только интрацентральными процессами, но и прямым действием этих соединений на кортикальные нейроны.

ТАБЛИЦА 5

Эффективные дозы морфина, изменяющие различные биоэлектрические проявления мозга кроликов

Биоэлектрические феномены	Дозы морфина (*мг/кг*)
Повышение электрогенеза ЭКоГ	0,1—0,5—1
Учащение «залпов веретен»	0,1—0,2
Облегчение реакции следования (усвоение ритма)	0,1—0,2
Угнетение реакции следования в ассоциативных зонах коры	0,5—1
Облегчение реакции вовлечения	0,1
Угнетение следовой реакции десинхронизации	0,1—0,2
Угнетение ответов, связанных с ассоциативной таламической системой	0,1—0,2

В известной мере о состоянии возбудимости кортикальных нейронов, об их функциональной подвижности можно судить по степени воспроизведения ритма световых вспышек. Мерцающее световое раздражение вызывает перестройку корковой ритмики, соответственно частоте задаваемого ритма. Это явление используют в качестве показателя функциональной подвижности (лабильности) кортикальных систем. Повышение функционального состояния коры сдвигает диапазон усваиваемых ритмов в сторону высоких частот. Активация ретикулярной формации также облегчает воспроизведение ритмов и способствует иррадиации реакции усвоения в другие отделы коры головного мозга, где она до этого не обнаруживалась.

Исследование анальгетиков, проведенное В. И. Скоробогатовым (1966, 1970) с использованием метода световых мельканий, показало, что уже от очень малых доз этих соединений нарушается регулярность и правильность ответных волн, возникающих в разных зонах коры головного мозга кроликов при разных ритмах стимуляции (рис. 40).

При ритмическом световом раздражении (частота вспышек 2, 3, 4 и 5 в секунду) ответы в зрительной области следовали син-

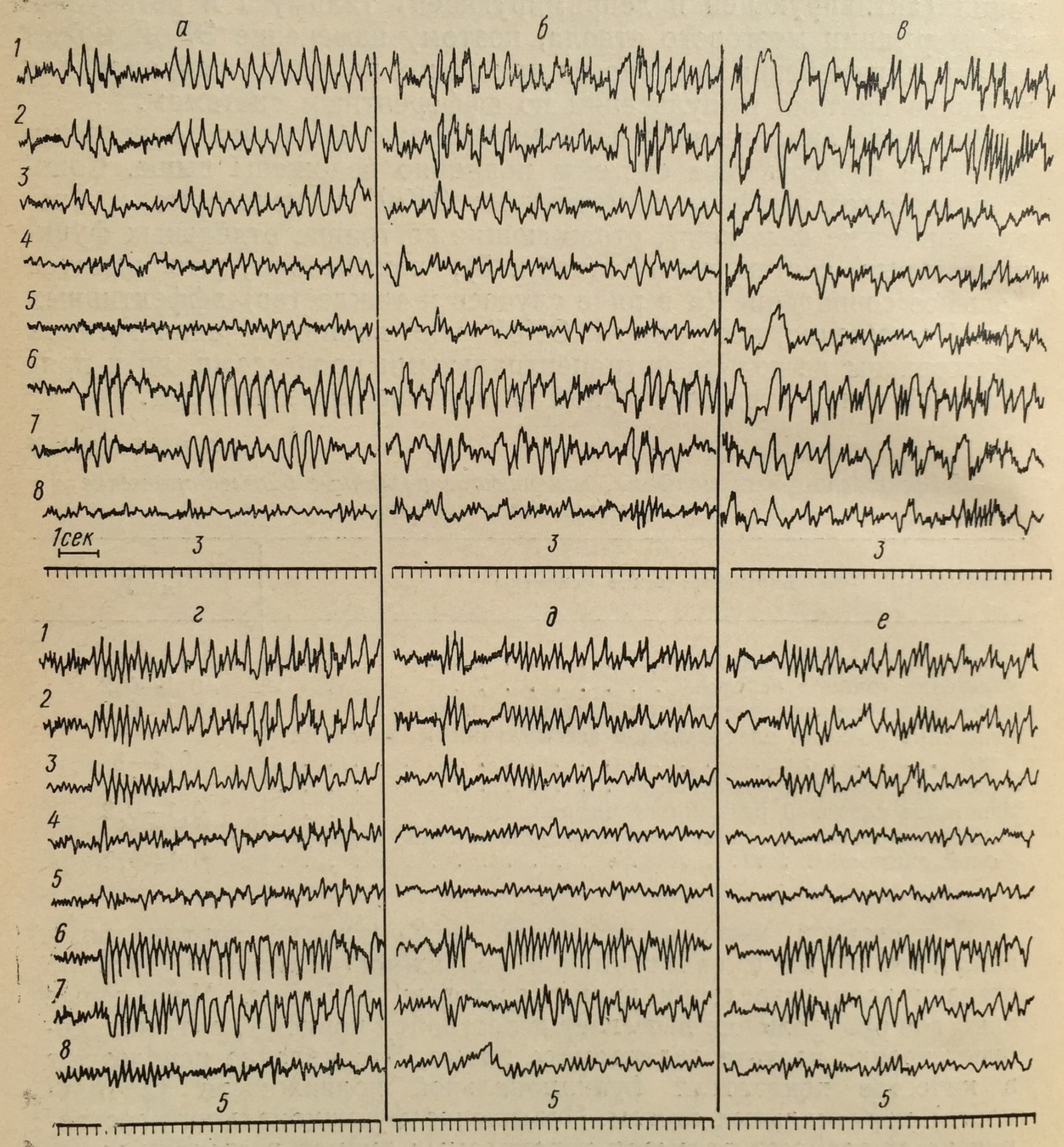


Рис. 40. Влияние промедола на ответные потенциалы разных зон коры кролика при ритмическом световом раздражении.

1—8 — униполярное отведение от разных кортикальных полей (см. обозн. на рис. 35 и 37). Показано усвоение ритма в норме (*а, г*) при 3 и 5 вспышках в секунду. То же после 0,1 (*б, д*) и 0,25 *мг/кг* промедола (*в, е*).

хронно с частотой стимуляции, без признаков трансформации. С увеличением частоты до 7 в секунду периоды усвоения ритма сменялись периодами трансформации и полного исчезновения ответов. При локализации электродов не строго в зрительной области, а в непосредственной близости от нее, полностью воспроизводились более редкие ритмы, а трансформация наблюдалась уже при 4—5 вспышках в секунду. Параллельно с ответами в зрительной зоне реакция следования обнаруживалась в сенсомоторной и теменной зонах, но непостоянно и не в строгом соответствии с заданным ритмом.

В зрительной области под влиянием морфина, промедола и фенадона в дозах от 0,01 до 1 *мг/кг* не наблюдалось нарушения воспроизведения заданного ритма при частоте вспышек 2—5 в секунду. Однако амплитуда ответных потенциалов градуально уменьшалась. Так, например, в случае промедола средняя амплитуда (за 10 секунд) реактивных потенциалов уменьшалась при частоте мельканий 3 в секунду — с $146 \pm 0{,}26$ до $100 \pm 3{,}6$ *мкв*, при 4 в секунду — с $144 \pm 0{,}36$ до $100 \pm 0{,}53$ *мкв* и при 5 в секунду — с $145 \pm 0{,}28$ до $112{,}0 \pm 0{,}24$ *мкв*. При частоте вспышек 7 в секунду, под влиянием анальгетиков уменьшался период следования и возрастал период трансформации ритма вплоть до полного подавления ответов.

Изменения в других областях коры носили иной характер. Под влиянием малых доз изученных анальгетиков (0,1—0,2 *мг/кг*) могли появляться регулярные ответные потенциалы в теменной и лобной областях, если они там до этого не были выражены или были непостоянны. Ответы становятся более регулярными, воспроизводятся синхронно с ритмом раздражения, амплитуда их возрастает в $1^1/_2$—2 раза. При дальнейшем увеличении дозы анальгетиков (0,5—1 *мг/кг*) наступает вторая фаза — снижение амплитуды, затруднение воспроизведения ритма, трансформация его. В дозах порядка 2 *мг/кг* морфин и промедол полностью подавляют реакцию усвоения ритма во всех кортикальных полях.

Таким образом, результаты исследования В. И. Скоробогатова показали, что под влиянием малых доз анальгетиков (0,1—0,2 *мг/кг*) происходит первоначальное повышение амплитуды волн ЭКоГ. Одновременно с этим отмечается увеличение амплитуды и улучшение воспроизведения ритмов световых мельканий в неспецифических (для зрительной системы) зонах коры. При увеличении доз анальгетиков (0,5—1 *мг/кг*) происходит вторичное, более значительное увеличение волн ЭКоГ и угнетение реакции следования в неспецифических кортикальных полях. Такое фазовое изменение ЭКоГ под влиянием действия этих веществ на восходящие и нисходящие облегчающие и депримирующие системы мозга.

При изучении механизмов мозга, вызывающих сон и пробуждение (в электрографическом выражении — синхронизацию и десинхронизацию биоэлектрической активности), сложилось представление о наличии двух, противоположных по функции, диффузных системах, захватывающих большинство структур старого мозга

(Needham, Dila, 1968). Десинхронизирующие системы включают ретикулярную формацию среднего мозга и ростральных отделов моста, медиальное дорсальное ядро, каудальный гипоталамус, субталамус, миндалину, гиппокамп, септум. Синхронизирующие механизмы представлены в понто-бульбарной ретикулярной формации, интраламинарном таламусе, медиальном дорсальном ядре, поясковой борозде, миндалине, гиппокампе, септуме.

Изменение интрацентральных отношений между обеими системами может происходить вследствие действия анальгетиков на различные компоненты этих систем на разных уровнях мозга.

При бодрствующем состоянии десинхронизирующая система оказывает тормозящее влияние на синхронизирующую. В результате этого в ЭКоГ не появляется веретенообразной или медленной активности. Появление «залпов веретен» и медленных высоковольтных потенциалов под влиянием анальгетиков указывает на сдвиги интрацентральных отношений между обеими системами и на ослабление десинхронизирующей системы.

Биоэлектрические потенциалы, отводимые с поверхности коры, являются результатом суммирования постсинаптических потенциалов двух родов — деполяризующих и гиперполяризующих, генерируемых в апикальных дендритах и более глубоких элементах коры. Продолжительность возбуждающего постсинаптического потенциала значительно короче тормозного, способного подавлять приходящие возбуждающие импульсы, что создает условия для циклических изменений возбудимости корковых нейронов.

Восходящая импульсация от ретикулярной формации уменьшает или полностью устраняет прежде всего тормозные постсинаптические потенциалы кортикальных нейронов, поэтому при действии анальгетиков в определенном диапазоне доз, вследствие уменьшения активности восходящей активирующей системы, уменьшается приток возбуждающих импульсов к коре и неспецифическим ядрам таламуса (т. е. уменьшается ее тормозящее, антагонистическое влияние на синхронизирующие механизмы), что приводит к усилению ТПСП. Фазы торможения способны суммироваться, что способствует появлению и увеличению как альфа, так и дельта-волн ЭКоГ, усилению вызванных ответов в неспецифических зонах и усилению реакции «вовлечения».

При трактовке сдвигов биоэлектрических процессов мозга, возникающих под влиянием анальгетиков, следует учитывать возможность действия последних на кортико-фугальные системы. От разных зон новой и старой коры в ретикулярную формация направляются кортико-ретикулярные пути, доказанные как морфологическими, так и функциональными методами, заканчивающиеся на тех же субстратах ретикулярной формации, что и коллатерали афферентных систем. Нисходящие влияния либо добавочно активируют ретикулярную формацию, либо повышают возбудимость ее нейронов и, таким образом, афферентные воздействия получают возможность более длительное время поддерживать восходящее активирующее влияние ретикулярной формации. При этом подав-

ляются ТПСП в нейронах неспецифической таламической системы, устраняются синхронизированные волны в таламусе и коре.

Подавление следовой десинхронизации ЭКоГ небольшими дозами анальгетиков, при сохранении способности развития реакции активации в момент афферентной стимуляции или прямого электрического раздражения разных отделов десинхронизирующих систем, позволяет предположить первичное их действие на кортико-ретикулярные нисходящие системы. Требует специального исследования вопрос о том, оказывают ли анальгетики однотипное влияние на всю кортико-ретикулярную систему, или возможно сепаратное изменение нисходящих влияний от отдельных ее зон.

Таким образом, нельзя исключить влияния анальгетиков непосредственно на кортикальные нейроны, участвующие в формировании реакции вовлечения или в воспроизведении ответов на ритмические световые раздражения. При сравнении действия анальгетиков на биоэлектрические ответы поверхностных слоев мозга и подлежащих отделов белого вещества В. И. Скоробогатовым (1966) было показано, что в ряде опытов наблюдалось несоответствие числа вызванных ответов в белом веществе частоте световых мельканий и количеству ответов с поверхности коры. Полное подавление ответов, отводимых с поверхности мозга, происходило от меньших доз анальгетиков, чем в белом веществе. Из этих наблюдений следует, что анальгетики понижают функциональную активность кортикальных нейронов, хотя и не доказывается прямым образом, на какие слои коры ориентировано их влияние.

По представлениям Р. А. Дуриняна (Р. А. Дуринян, А. Г. Рабин, 1968), повышенная активность нейронов глубоких слоев мозга (V—VI слои) тормозит разряды ретикулярных нейронов. В свою очередь, между нейронами III—IV слоев, куда адресуются восходящие специфические импульсы, и нейронами V—VI слоев коры существуют реципрокные отношения. Повышение уровня нейрональной активности в верхних слоях коры (афферентный залп, поступающий по лемнисковым путям) одновременно приводит к снижению активности в нижних слоях коры, что имеет следствием облегчение ретикулярных нейронов.

Прямых данных по действию анальгетиков на нейроны разных слоев коры головного мозга не имеется, поэтому затруднительно высказать какие-либо суждения о преимущественной локализации действия этих соединений на кортикальном уровне.

Существенно, что изменения ЭКоГ и сдвиги функционального состояния воспринимающих систем коры головного мозга происходят от очень небольших доз анальгетических веществ — в 5—10 раз меньших, чем обезболивающие. Это свидетельствует, что анальгетики, помимо обезболивающего действия, связанного в значительной мере со сдвигами проведения «болевой» импульсации в специфических и неспецифических афферентных путях, оказывают еще отчетливое воздействие на кортикальные функции. С этим связаны их психотропные свойства.

Глава III

ДЕЙСТВИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И УРОВНИ ИНТЕГРАЦИИ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ И БОЛЕВЫХ РЕАКЦИЙ

Всю сложную, комплексную реакцию, возникающую в ответ на болевое воздействие, можно условно подразделить на несколько проявлений, имеющих различные механизмы реализации и преимущественные уровни интеграции: 1) процесс восприятия боли, связанный с наиболее сложными церебральными механизмами, происходящими в нео- и палеокортикальных системах; 2) эмоционально окрашенная реакция на боль — защитная реакция организма на повреждающее воздействие — с интеграцией на лимбико-диэнцефалическом уровне; 3) разнообразные вегетативные проявления, возникающие при вовлечении интегративных механизмов стволовой части мозга; 4) моторные эффекты — либо простейшего типа (защитные рефлекторные реакции сегментарного уровня), либо более сложные комплексные, являющиеся проявлением общей защитной реакции, с интеграцией на мезо-диэнцефалическом уровне.

Несмотря на многолетнее изучение нейрофизиологических механизмов боли, до сих пор не может быть точно определено, какие церебральные механизмы ответственны, в конечном счете, за восприятие боли и какие нервные субстраты мозга имеют определяющее значение в возникновении боли. Несомненно, что интеграция боли — одного из общих и примитивных типов ощущений, возникших на ранних этапах филогенеза позвоночных,— связана не только (или не столько) с неокортексом, но и с палеокортикальными формациями. Раздражение сенсорных зон коры больших полушарий у человека, как известно, не вызывает боли, хотя оно и может сопровождаться различными неприятными ощущениями. Возможно, с болевым восприятием более тесно связана вторая сенсорная зона коры, так как ее повреждение вызывает гипоальгезию, без изменения других видов чувствительности (Biemond, 1956; Sweet, 1959). Именно там заканчивается палео-спино-таламическая система (Poggio, Mountcastle, 1960), имеющая отношение к болевой чувствительности.

Говоря о боли, следует различать такие феномены, как перцепция (восприятие) боли, период переносимости (толерантности) боли и эмоциональная реакция на боль, являющаяся основным внешним проявлением боли у человека и животных. Перцепция и особенно переносимость боли во многом зависят от эмоциональной настроенности человека.

Определенные психологические состояния могут подавлять или ослаблять боль, в то же время страх (боли) резко повышает болевую реакцию и снижает толерантность к боли (А. К. Сангайло, 1959, 1966; Wolff, Hardy, 1947). Перцепция боли и эмоциональная реакция на боль, в известной степени, могут развиваться независимо (Wolff, Goodell, 1943). Это отчетливо выявляется после операции лейкотомии или префронтальной лоботомии у человека. Такая операция была предложена в качестве одного из приемов ослабления непереносимых патологических болей. Психическая реакция на боль после лоботомии сильно меняется. Одновременно возникает общее эмоциональное огрубление, безразличие. Однако болевой порог при этом даже снижается, моторные защитные реакции на болевые стимулы облегчаются (Chapman, Rose, Solomon, 1950; Malmo, Shagass, 1950). По заявлению испытуемых, защитные движения совершаются ими вследствие непереносимости наносимого болевого раздражения. Таким образом, толерантность к стимулам после лоботомии становится даже меньше, чем до операции. С субъективной точки зрения, однако, при боли основным является психологическая реакция на болевое восприятие, определяющая страдание, отрицательную эмоциональную оценку ситуации. Фронтальная лоботомия, следовательно, не приводит собственно к анальгезии, но уменьшает удручающую реакцию на боль, подавляет боязнь боли и эффективна только при наличии этих психологических сдвигов.

Анальгетики также изменяют субъективную психическую оценку боли в большей степени, чем болевую чувствительность («моя боль остается при мне, но она не причиняет мне вреда»); ощущение комфорта и восприятия боли могут разобщаться. Лоботомия нарушает связи с диффузной таламической проекционной системой, что влечет за собою снижение аффективного компонента и сенсорной перцепции и лишает боль ее отрицательной окраски. Немаловажным является также перерыв связей с гипоталамической областью. Удаление фронтальных отделов мозга в эксперименте у крыс вызывает диссоциацию отдельных проявлений болевой реакции: исчезают наиболее сложные, интегрированные аффективные комплексы, без изменения более простых моторных реакций (Charpentier, 1967).

В реакции на боль важное значение имеет эмоциональный фон, психическая настроенность. При условиях, вызывающих страх, ожидание боли, интенсивность стимулов переоценивается, снижается интервал переносимости боли, реакция на боль выражена значительно сильнее. Если болевому раздражению предшествует индифферентный стимул, то этот условный сигнал, после выработки условной связи, может вызывать более резкую «болевую» реакции, чем сам ноцицептивный стимул (Hill, Belleville, Wikler, 1954; Wikler, 1957).

Боль — не только ощущение, но и эмоция, и состоит из индивидуального ощущения и реакции на него. Болевая эмоциональная реакция относится к более примитивным, «основным» (И. П. Пав-

лов) эмоциям оборонительного типа, направленным на защиту организма от повреждающего фактора, и выражается реакциями «страха», «ярости», «побега». Области мозга, связанные с перцепцией боли, могут «запускать» эмоциональную реакцию страха (Delgado, 1966). Но эта эмоция может возникать и независимо от боли, что указывает на анатомические различия субстратов, связанных с механизмами боли и реакциями «страха—ярости», несмотря на их функциональную сопряженность. Эмоция «страха», вызываемая стимулами, представляющими физическую или психическую угрозу, ассоциируется с ответами типа «избегания», «побега» и нередко сопровождается агрессивностью. Биологический смысл эмоций страха и ярости в такой ситуации един и сводится к избавлению от нетерпимого, вредоносного стимула.

Что касается субстратов эмотивно-аффективных процессов, то этот вопрос еще далек от разрешения. Однако, несмотря на чрезвычайную сложность функционального соподчинения нейрональных систем, осуществляющих регуляцию эмоционального поведения, можно, несколько упрощая, выделить основные уровни регуляции сложных актов поведения, в том числе связанных с болью (рис. 41).

По существующим представлениям, из всех отделов мозга к механизму возникновения эмоциональных состояний наиболее тесное отношение имеет лимбическая система (*1*). Целесообразность, направленность эмоционально-поведенческой реакции обусловлена взаимодействием подкорковых и кортикальных (нео- палеокортикальных) структур (*2*). Даже у человека стимуляция глубоких отделов мозга вызывает, с большим постоянством, определенные эмоциональные ощущения и проявления. Каждое эмоциональное переживание характеризуется не только определенным субъективным состоянием, но и типичными изменениями поведения с соответствующими двигательными и вегетативными симптомами. Эффекторные проявления формируются, главным образом, на диэнцефалическом уровне (*3*). В гипоталамусе заложены системы, производящие координацию соматических (*А*) и вегетативных (*Б*) проявлений многих эмоционально-выразительных реакций. Стимуляцией ряда структур заднего гипоталамуса могут быть воспроизведены соответствующие «эмоциональные выражения» реакций типа «страха—ярости» и «смоделированы» сами эмоционально-поведенческие состояния. Реакции, аналогичные болевой, возникают и при стимуляции околоводопроводного серого вещества (Spiegel, Kletzkin, Szekeley, 1954; Delgado, 1955; Hunsperger, Bucher, 1967). Эта зона получает много проекций от спино-таламического тракта и, возможно, является зоной переключения «болевой» импульсации. Вовлечение большого числа структур разных уровней мозга является основой возникновения самых разнообразных проявлений «болевой реакции» и причиной функциональных сдвигов во всех физиологических системах организма.

Системы, участвующие в регуляции боли и болевых реакций, отличаются не только по морфо-функциональной но и по нейро-

химической организации. Charpentier (1961) различает две системы интеграции боли. Одна из них, связанная с аффективными проявлениями болевой реакции, замыкается, главным образом, на уровне обонятельного мозга (фронтальные доли, лимбическая кора, миндалина), для ее функционирования доминирующее значение имеют холинергические механизмы. Вторая — регулирует бо-

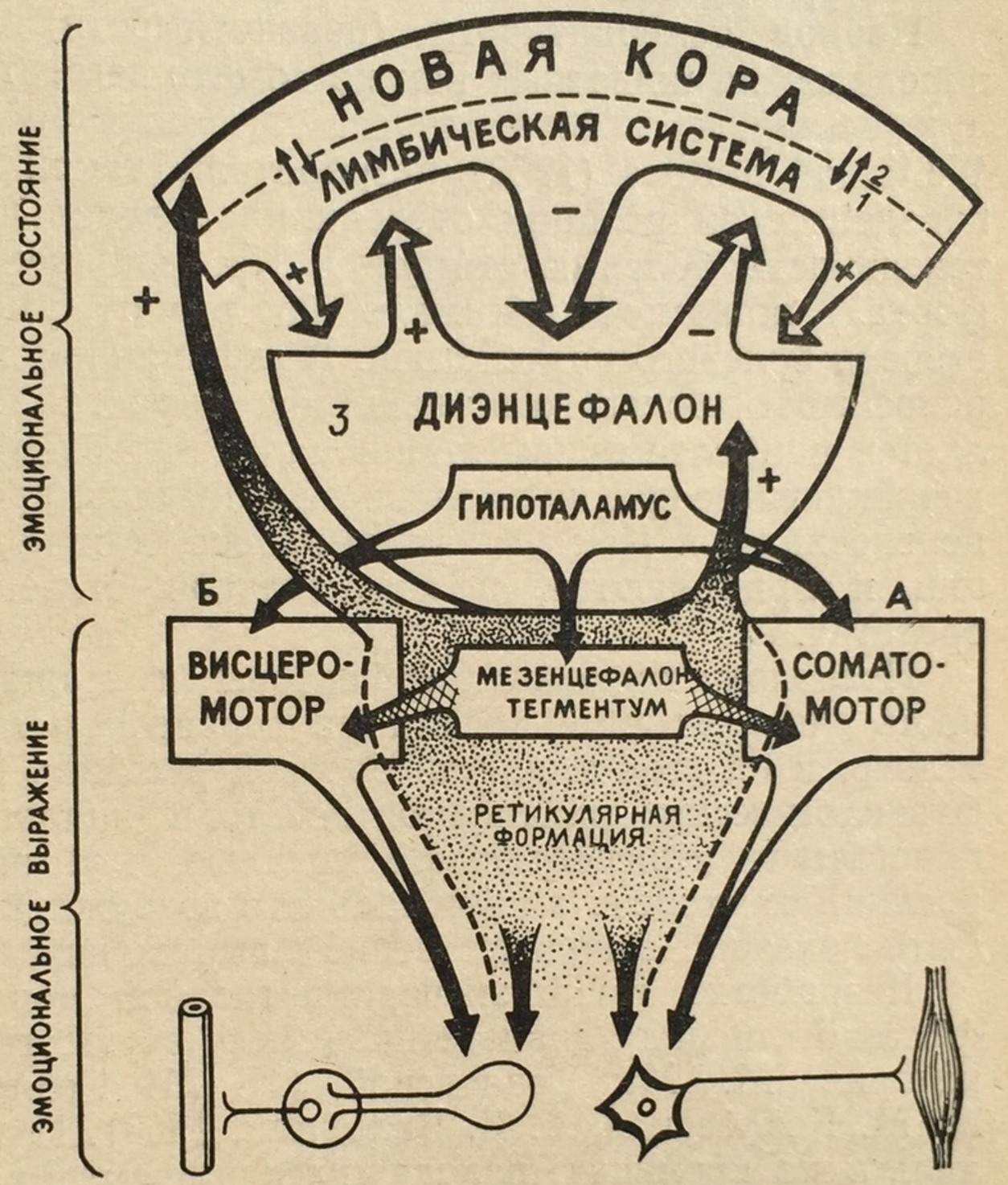


Рис. 41. Основные уровни регуляции эмоционального поведения.
Объяснение в тексте.

лее примитивные неспецифические проявления болевой реакции, связана с мезо-диэнцефалическими субстратами и имеет преимущественно адренергическую организацию. Однако такое разделение является очень условным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ БОЛЕВОЙ РЕАКЦИИ

Основные проявления боли, различающиеся по нейрофизиологическим механизмам и внешним выражениям — перцепция или восприятие боли (болевой порог), период адаптации (толерантности) или переносимости боли и порог реакции, на боль,— в полном

объеме могут экспериментально изучаться только на людях (метод Wolff, Hardy, Goodell, 1940; метод мотосенсографии — А. К. Сангайло, 1942), так как о перцепции боли можно судить лишь по словесному ответу, основанному на субъективных ощущениях. Тот «болевой» порог, который определяется в эксперименте на животных, является, по сути дела, уже ответной реакцией на болевое раздражение.

Период толерантности (переносимости) боли может быть определен на животных как по сомато-вегетативным проявлениям, предшествующим болевой реакции, так и оперантными методами. Weitzman и Ross (1962) разработали такой способ регистрации поведенческой реакции обезьян на градуально нарастающую интенсивность болевых стимулов. При ощущении боли («дискомфорта») животное нажимало на рычаг, уменьшая тем самым степень болевого воздействия. Под влиянием морфина уровень переносимости болевого воздействия возрастал. Реакция на боль является наиболее ярким эмоционально-поведенческим проявлением, возникающим при интенсивности стимулов, превышающих уровень переносимости. Как уже указывалось, для подавления этой реакции и применяются, в значительной степени, обезболивающие средства.

Поскольку психогенные факторы и эмоциональная настроенность очень заметно влияют на переносимость боли, а следовательно, и на выраженность болевой реакции, при изучении нейрофизиологических механизмов действия анальгетиков важно располагать экспериментальной моделью, где зависимость болевой реакции от степени эмоционального возбуждения животного могла быть показана в количественном выражении.

Разработка такой экспериментальной модели и изучение эффективности ряда анальгетиков было осуществлено в нашей лаборатории М. М. Козловской (М. М. Козловская, 1965; 1966; М. М. Козловская, А. В. Вальдман, 1963). Наблюдения осуществлялись на кроликах, находящихся в условиях свободного поведения в экспериментальной камере. Производилось болевое раздражение стопы через биполярные, подшитые к коже электроды и (или) стимуляция перивентрикулярных ядер гипоталамуса через вживленные униполярные электроды. В обоих случаях наносилось градуально возрастающее по силе раздражение, что позволяло детально регистрировать нарастающий объем ответных проявлений.

Проведено три варианта наблюдений: а) изучение поведенческой реакции кролика в ответ на градуально нарастающее электрокожное раздражение, и влияние анальгетиков на отдельные компоненты этой реакции; б) изучение эмоционально-поведенческой реакции типа «страх—ярость», возникающей у кролика при активации гипоталамуса, и влияние анальгетиков на отдельные компоненты этой реакции; в) влияние предшествующей активации гипоталамуса, создающей определенный эмоциональный фон, на болевую реакцию в ответ на электрокожное раздражение, и воздействие анальгетиков на эти взаимоотношения.

Влияние анальгетиков на поведенческие проявления болевой реакции. При градуальном увеличении интенсивности электрокожного раздражения последовательно развивается целый комплекс проявлений, который отчетливо может быть разделен на три основных типа. В табл. 6 представлен перечень основных групп этих проявлений с их оценкой по условной шкале в баллах.

ТАБЛИЦА 6

Основные проявления болевой реакции (электрокожное раздражение) и гипоталамической реакции агрессивно-оборонительного типа при нарастании интенсивности раздражения

Типы проявлений	Болевая реакция при раздражении стопы	Агрессивно-оборонительная реакция при раздражении гипоталамуса	Оценка в баллах
I	Учащение дыхания, движение глаз, расширение зрачков	Учащение дыхания, движение глаз, расширение зрачков	1
	Движение ушей и головы	Движение ушей и головы	2
	Резкое учащение дыхания, расширение зрачков и глазной щели	Резкое учащение дыхания, расширение зрачков и глазной щели	3
II	Резкое изменение позы	Резкое изменение позы	4
	Следовая агрессивность		5
	Усиление всех вегетативных эффектов	Усиление всех вегетативных эффектов	6
III	Резкое вскакивание, генерализованные движения, побег	Резкое вскакивание, генерализованные защитные движения, побег	7
	Следовая агрессивность	Следовая агрессивность	8

I тип проявлений. При надпороговой стимуляции у кролика возникает учащение дыхания, расширение зрачков, движение ушей, головы. Все эти проявления не специфичны для болевого раздражения и совершенно аналогичны выражению ориентировочной реакции («настораживание»). Они свидетельствуют о восприятии раздражения, хотя и не позволяют судить о том, является ли оно болевым. При такой интенсивности стимулов кролик поднимает лапу, которая подвергается стимуляции.

По наблюдениям В. И. Скоробогатова (1966), проведенным в аналогичных методических условиях, электрокожное раздражение сходной интенсивности вызывает развитие в коре головного мозга (в проекционных и ассоциативных зонах) реакции активации (десинхронизации) ЭКоГ, свидетельствующей о вовлечении системы ориентировочного рефлекса и восходящей системы ретикулярной формации. Лишь очень условно этот тип реакции может быть сближен с периодом восприятия болевого (?) раздражения.

II тип проявлений. При дальнейшем увеличении интенсивности раздражения нарастают вегетативные и соматические проявления (резкое учащение дыхания, расширение зрачков и глазной щели, резкое изменение позы). Стимулируемая конечность поджимается

на весь период раздражения. Реакция имеет отчетливый эмоциональный характер. Эту реакцию, с известным допущением, можно сравнить с периодом толерантности (переносимости) боли, когда, несмотря на отчетливые вегетативные и моторные «болевые» проявления, еще не развивается генерализованной защитной реакции на боль. Возникновение всего комплекса связано как с возбуждением мезо-диэнцефалических субстратов, так и с вышележащими лимбическими системами, придающими реакции эмоциональную окраску со следовой гиперреактивностью и агрессивностью.

III тип проявлений. По мере усиления раздражения, при достижении определенного порога, скачкообразно, резко развивается генерализованная, ярко эмоциональная поведенческая реакция на боль. Помимо сильного учащения дыхания, расширения зрачков и глазной щели, подъема ушей и головы, кролик совершает резкий скачок вперед, беспрерывно передвигается по камере. Развивается резчайшая агрессивность: кролик набрасывается на приближающийся предмет, производит угрожающие звуки. При очень сильной стимуляции развивается реакция «панического побега». После прекращения стимуляции сохраняется длительное возбуждение, беспокойство, агрессивность с массой вегетативных проявлений.

Таким образом, для развития болевой реакции при электрокожном раздражении характерно первоначальное постепенное нарастание объема ответных проявлений до определенного порога, вслед за которым происходит резкий переход от одного качества реакции (толерантность боли) к иному качественному ответу — генерализованной эмоционально-поведенческой реакции защитного типа.

При введении градуально нарастающих доз морфина в первую очередь (от малых доз — 0,05—0,1 *мг/кг*) блокировались эмоциональные проявления реакции на боль (агрессивность, следовое возбуждение). В несколько больших дозах (0,2—0,3 *мг/кг*) подавлялись все проявления, характеризующие III тип реакции (табл. 7). Порог генерализованной реакции значительно возрастал. Усилением раздражения можно было воспроизвести общую болевую реакцию, но без следового возбуждения. В таком же диапазоне доз (0,1—0,3 *мг/кг*) угнетались и эмоциональные проявления реакции II типа (следовая гиперреактивность, агрессивность), в то время как остальные моторно-вегетативные проявления, связанные с интеграцией на мезо-диэнцефалическом уровне, сохранялись без изменения.

В дозах 0,1—0,2 *мг/кг* морфин не проявляет еще анальгетической активности у кроликов при определении обезболивающего действия методом суммации импульсов (В. В. Закусов, 1943а) или применением теплового раздражения (Б. И. Легостев, 1961). Однако при этом выявляется отчетливое угнетение эмоциональных компонентов болевой реакции и снижение порога генерализованной реакции на боль.

Как видно из рис. 42, генерализованная болевая реакция не возникает на фоне действия морфина потому, что не может развиться в полном объеме реакции II типа, являющаяся «пусковой»

для возникновения ответа III типа. Подавляются все эмоциональные проявления, что свидетельствует об угнетении процессов, интегрируемых лимбическим уровнем, и вследствие этого не реализуется эмоциональная защитная болевая реакция. Эти же сдвиги можно интерпретировать как повышение диапазона переносимости боли.

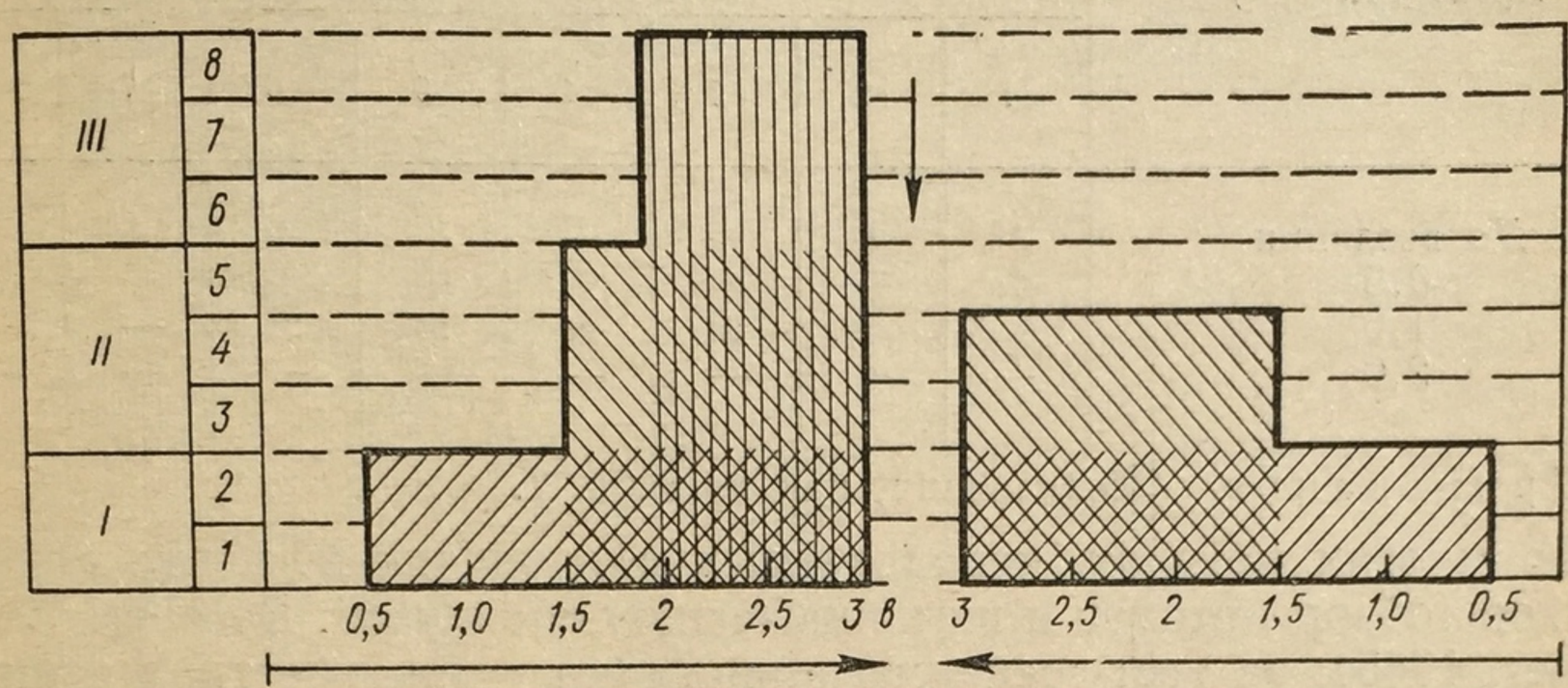


Рис. 42. Влияние морфина на развитие разных проявлений болевой реакции при градуальном повышении интенсивности раздражения.

I—III — типы проявлений болевой реакции и их оценка в баллах (*1—8*) соответственно обозначениям табл. 6. Стрелки: горизонтальная — интенсивность раздражения в вольтах; вертикальная — момент введения морфина (0,1 *мг/кг*).

Промедол в отличие от морфина не проявлял избирательности в действии на эмоциональные проявления и угнетал весь комплекс реакций II и III типа в обезболивающих дозах порядка 1 *мг/кг* (табл. 8), одновременно с изменениями общего состояния животного.

ТАБЛИЦА 7

Влияние нарастающих доз морфина на проявления болевой реакции при раздражении стопы

Морфин (*мг/кг*)	Типы ответных проявлений							
	I		II			III		
	Оценка реакции в баллах							
	1	2	3	4	5	6	7	8
До введения	+	+	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	±	+	+	±
0,1	+	+	±	±	—	±	±	—
0,3	+	+	±	±	—	—	—	—
0,5	+	+	—	—	—	—	—	—
1,0	+	+	—	—	—	—	—	—

Примечание. Типы ответных проявлений и компоненты реакций в баллах (1—8) соответствуют нумерации табл. 6; (+) — реакция не изменена; (±) — ослаблена; (—) — подавлена.

ТАБЛИЦА 8

Влияние возрастающих доз промедола на проявления болевой реакции при раздражении стопы

Промедол (*мг/кг*)	Тип ответных операций							
	I		II			III		
	Оценка реакции в баллах							
	1	2	3	4	5	6	7	8
До введения	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0	+	+	±	±	±	±	—	—
2,0	+	+	—	—	—	—	—	—

Примечание. Обозначения, как на табл. 7.

Во многих методах, используемых для оценки эффекта анальгетиков (обзор методов и их критическую оценку см. Beecher, 1957; Winter, 1965), за тест- реакцию принимают движение типа защитного рефлекса: отдергивание конечности или хвоста при тепловом или электрическом воздействии. Эти ответы являются проявлением начальной, более локальной реакции на болевое воздействие и соответствуют реакции I типа (по нашей терминологии). Если оценивать эффективность морфина в опытах М. М. Козловской по аналогичному признаку (отдергивание или подъем лапы в ответ на электрокожное раздражение), то «обезболивающей» будет доза 1—2 *мг/кг*, т. е. тот же диапазон дозировок, которые, по общему признанию, являются анальгетическими.

Из приведенных фактов следует, что морфин в дозах меньших, чем принимаются обычно за «анальгетические», уже подавляет эмоциональную реакцию на боль и повышает период переносимости боли.

Существенные недостатки многих распространенных методов определения анальгезии, с альтернативной формой учета, методов, которые в силу своей простоты удобны и широко используются для отбора (скрининга) новых соединений, но недостаточны для получения результатов, совпадающих с клинической оценкой анальгетиков,— побудили ряд авторов применить более дифференцированный подход в оценке действия анальгетиков на отдельные проявления болевой реакции. Были использованы принципы, положенные в основу метода Haffner (1929), где применяется нарастающая интенсивность болевого раздражения и дифференцированно учитывается действие анальгетиков на отдельные проявления болевой реакции (поворот головы, туловища, крик, кусание зажима). Так, Carroll и Lim (1960) учитывали четыре проявления болевой реакции, возникающей у крыс при электрическом раздражении корня хвоста: движение хвоста, задней части тела, крик в период раздражения и в последействии. Нейрологический анализ с перерезками мозга на разных уровнях показал, что первые два признака яв-

ляются сегментарными рефлекторными реакциями и сохраняются у спинальных животных. Для проявления крика в период стимуляции достаточно сохранения мозгового ствола, а для крика в последействии (характеризующего собою эмоциональную реакцию на боль) — необходимы структуры, лежащие кпереди от передней комиссуры. Морфин в минимальных дозах (1—3 *мг/кг* внутрибрюшинно) блокировал эту реакцию, и она могла быть воспроизведена только при четырехкратном усилении раздражения. Крик в период стимуляции блокировался морфином в дозе 2,7 *мг/кг*, а движения хвоста и задней части тела — в дозах выше 40 *мг/кг*.

По данным Pearl, Harris, Fitzgerald (1966), способность анальгетиков подавлять голосовые реакции у крыс, вызванные болевым раздражением, в большей степени соответствует их обезболивающей потенции у людей, чем степень подавления прыжка (jump).

Charpentier (1961, 1966, 1967) разработал сходный метод изучения болевых реакций у крыс при электрокожном раздражении корня хвоста с выделением четырех проявлений: прыжок (старт-реакция), побег, крик и кусание электродов. Разрушение (электрокоагуляция) отдельных структур мозга позволило связать эти проявления с определенными уровнями регуляции (табл. 9). Наиболее характерные и специфичные для болевой реакции аффективные признаки — крик и кусание электродов — интегрируются лимбическими структурами (миндалина, фронто-орбитальная кора). Эти же проявления болевой реакции подавляются и морфином. Эффективность морфина меняется в зависимости от того, какой отдел мозга подвергался разрушению.

ТАБЛИЦА 9

Изменение проявлений болевой реакции и эффекта морфина при разрушении разных структур мозга
(по Charpentier, 1967)

Область разрушения	Общее состояние животного	Проявление болевой реакции				Чувствительность к морфину
		прыжок	побег	крик	кусание электродов	
Мезэнцефалическая ретикулярная формация . .	—	—0	—0	—0	—0	Без изменения
Медиальные отделы миндалевидного комплекса	—	0	—	— —	—	Усилена
Латеральные отделы миндалевидного комплекса	—	0	0	—	— —	Снижена
Передние ядра зрительных бугров	0	0	0	0	—	Без изменения
Диффузная таламическая система	0	0	0	+	++	Усилена
Фронтальные доли (переднемедиальные отделы)	—	0	0	—	—	Резко снижена

Обозначения: (0) — без изменения; (—) — угнетение; (—0) — непостоянное угнетение; (+) — усиление.

Все эти факты свидетельствуют о несомненном влиянии морфина на процессы регуляции эмоционального поведения, что играет немаловажную роль в его обезболивающем действии.

Влияние анальгетиков на диэнцефалические эмоционально-поведенческие реакции агрессивно-оборонительного типа. Несмотря на большое значение, придаваемое эмоциональной настроенности организма — тревога, страх — в реакции на боль, и высказывания, что влияние анальгетиков на эмоционально-реактивный компонент является главенствующим в подавлении боли (Hill et al., 1952; Kornetsky, 1954; Beecher, 1957), прямым методом в экспериментальных условиях это доказано не было. Фармакологическое изучение действия анальгетиков направлено обычно лишь на определение их способности вызывать сдвиги порога реакции на боль.

Определение психотропного действия анальгетиков на эмоционально-поведенческие реакции, аналогичные болевым, вызванные не ноцицептивными стимулами, а непосредственной активацией диэнцефалических субстратов интеграции этих реакций, было выполнено в нашей лаборатории М. М. Козловской (М. М. Козловская, 1964, 1965, 1966; М. М. Козловская, А. В. Вальдман, 1967; А. В. Вальдман,М. М. Козловская, 1965, 1968). Такой подход позволял дифференцировать проявления психотропного действия анальгетиков вне связи с их воздействием на болевое раздражение.

«Тревога», «страх» являются аффективными реакциями организма, близкими к реакциям агрессивно-оборонительного типа. Твердо доказана ведущая роль гипоталамуса, в частности системы перивентрикулярных ядер, в генезе проявлений эмоциональных реакций типа «страх», «побег», «ярость». Все эти эмоциональные проявления связаны с активацией системы «тревоги», подготавливающей организм к реакции на потенциально опасный раздражитель. При этом возникает комплекс сомато-вегетативных компонентов («стоп-реакция», повышение мышечного тонуса, тахикардия, подъем артериального давления и пр.) и восходящая активация нео- и палеокортикальных структур, где осуществляется анализ ситуации и выбор адекватной двигательной реакции. При достаточной интенсивности возбуждения этой системы возникает агрессивность, реакция «угрозы», направленная на экспериментатора.

Разделение и дифференцирование реакции «страха» от реакции «ярости» у животных, особенно у кроликов, по внешним признакам затруднительно. Даже у кошек, где внешнее выражение реакций богаче и легче определяется их смысловая направленность, ряд авторов обозначают терминами «страх» или «ярость» подчас очень близкие или идентичные реакции, характеризующиеся резким повышением возбудимости, агрессивностью, разнообразием моторных и вегетативных проявлений, побегом. У кошек реакция «страха» и «ярости» вызывается раздражением одних и тех же ядер гипоталамуса. В связи с этим подобные реакции, возникающие у кроликов при локальной униполярной электрической стимуляции гипоталамуса через хронически вживленные электроды, обо-

значались М. М. Козловской общим термином «агрессивно-оборонительная реакция». Раздражение производилось сериями (30 секунд) прямоугольных стимулов (300 *имп/сек*, 0,5 *мсек*) интенсивностью от 1,5 до 3 *в*. Реакция агрессивно-оборонительного типа возникала при стимуляции сравнительно ограниченной зоны гипоталамуса, включающей ядра стенки III желудочка (пара- и перивентрикулярные, вентро- и дорсомедиальные). Применяя градуально нарастающую интенсивность стимулов и регистрируя латентные периоды отдельных компонентов реакции, удалось отчетливо различить и выделить несколько типов ответных проявлений, отличающихся по биологическому содержанию и уровням регуляции (см. табл. 6).

При достижении пороговой интенсивности стимулов у кролика развивается первоначальная реакция «настораживания»: подъем ушей и головы, учащение дыхания, расширение зрачов (I тип реакции). С увеличением интенсивности раздражения, вслед за ориентировочной реакцией, сливаясь с нею, возникает возбуждение животного с изменением позы, учащением дыхания, расширением зрачков; кролик совершает поступательные движения, проявляет признаки «страха» или готовности к защите (II тип реакции). При дальнейшем повышении интенсивности стимулов вся реакция развивается резко и быстро и имеет типичный поведенческий характер (III тип реакции); кролик возбужден, «испуган» или агресссивен, может нападать на приближающиеся предметы, а при использовании более сильного раздражения — обращается в «паническое бегство».

В ответной реакции при стимуляции гипоталамуса следует различать две группы проявлений различного физиологического содержания. Полноценная поведенческая реакция включает в себя ряд компонентов, относящихся к категории «эмоционального состояния» (И. С. Беритов, 1961): гиперреактивность, антифобия, направленная агрессивность. Повышение агрессивности в период реакции (или в последействии) при реакциях типа «страх — ярость—побег» указывает на вовлечение более высоких уровней интеграции агрессивно-оборонительного поведения, которыми у таких животных, как кролик, имеющих слабо развитый неокортекс, являются палеокортикальные структуры. Реакции «страха» и «ярости» ослабляются при удалении центральной части поясной извилины, грушевидной доли, гиппокампа, что указывает на роль этих отделов старой и древней коры в регуляции эмоционального поведения. Раздражение миндалины вызывает проявления, квалифицируемые рядом авторов как «страх» или «ярость». Целый ряд проявлений в реакциях агрессивно-оборонительного типа относится к категории «эмоционального выражения» реакции: резкое повышение моторики, включающее прыжки, повороты, побег, а также ряд типичных вегетативных эффектов — резкое учащение дыхания, расширение зрачков, подъем артериального давления, тахикардия. Такого рода проявления интегрируются преимущественно системами ди- и мезэнцефалического уровня.

Сопоставление поведения животного в ответ на болевое раздражение с проявлениями, характеризующими эмоционально-поведенческую реакцию агрессивно-оборонительного типа, вызываемую раздражением перивентрикулярных ядер гипоталамуса, выявляет значительное сходство (см. табл. 6). В обоих случаях реакция начинается с проявлений типа «настораживания» или ориентировочной реакции (I тип реакции). Сильная стимуляция вызывает генерализованную эмоционально-поведенческую реакцию (III тип реакции). В опытах на кошках Delgado (1955), Spiegel et al. (1954) идентифицируют «болевую реакцию», вызванную стимуляцией ряда ди- и мезэнцефалических структур, с таковой, обусловленной периферическим раздражением. В свою очередь, проявления этих «болевых» реакций очень сходны с тем, что Skultety (1963) обозначает как «ярость», «злость» (стимуляция зоны околоводопроводного серого вещества), а Roberts (1958) как тревогу с оттенками ярости, страха и боли. Все эти сопоставления указывают на допустимость использования агрессивно-оборонительного эмоционального поведения кроликов, вызываемого стимуляцией перивентрикулярных ядер гипоталамуса, в качестве модели эмоционально-аффективного состояния, индуцируемого ноцицептивным раздражением.

Морфин в небольших дозах (0,05—0,1 *мг/кг*) подавлял все проявления реакции, придававшие ей характер эмоционального поведения: агрессивность, гиперреактивность, страх, направленное нападение в реакции агрессивно-оборонительного поведения (рис. 43), а также целесообразность и направленность проявлений в поведенческих реакциях иного типа (М. М. Козловская, 1965). Иначе говоря, подавлялись все проявления, связанные с «эмоциональным состоянием». Однако моторно-вегетативные компоненты реакции при этом сохранялись или даже облегчались (снижение порога, сокращение латентных периодов), что придавало реакции характер «ложной ярости». Угнетение «эмоционального выражения» реакции (защитные движения, вегетативные сдвиги) происходило только при введении морфина в десятки раз больших дозах.

Особенно устойчива реакция «панического побега» (табл. 10). Даже на фоне значительного угнетения общего состояния кролика, вызванного большой дозой морфина (5—6 *мг/кг*), раздражения перивентрикулярных ядер гипоталамуса вызывают энергичное вскакивание и побег. Такая диссоциация в действии морфина на «эмоциональное состояние» и «эмоциональное выражение» свидетельствует о различии нервных субстратов, участвующих в интеграции обоих типов ответных проявлений. Усилением раздражения гипоталамуса подавленные морфином эмоционально-поведенческие проявления реакции не могли быть восстановлены и, следовательно, нельзя считать, что подавление «эмоционального состояния» связано с угнетением гипоталамических нейронов в зоне раздражения. Очевидно, эффект морфина ориентирован на палеокортикальные системы интеграции.

Влияние промедола существенно отличалось от морфина как по характеру развития угнетающего эффекта, так и по величине эффективных доз. В малых дозах (0,1—0,5 *мг/кг*) промедол не влиял на мотивационно-эмоциональный характер реакции. В больших дозах (1—2 *мг/кг*) эффект угнетения проявлялся отчетливо, однако не наблюдалось градуальности в его развитии и избирательности действия на эмоциональный компонент реакции. Все

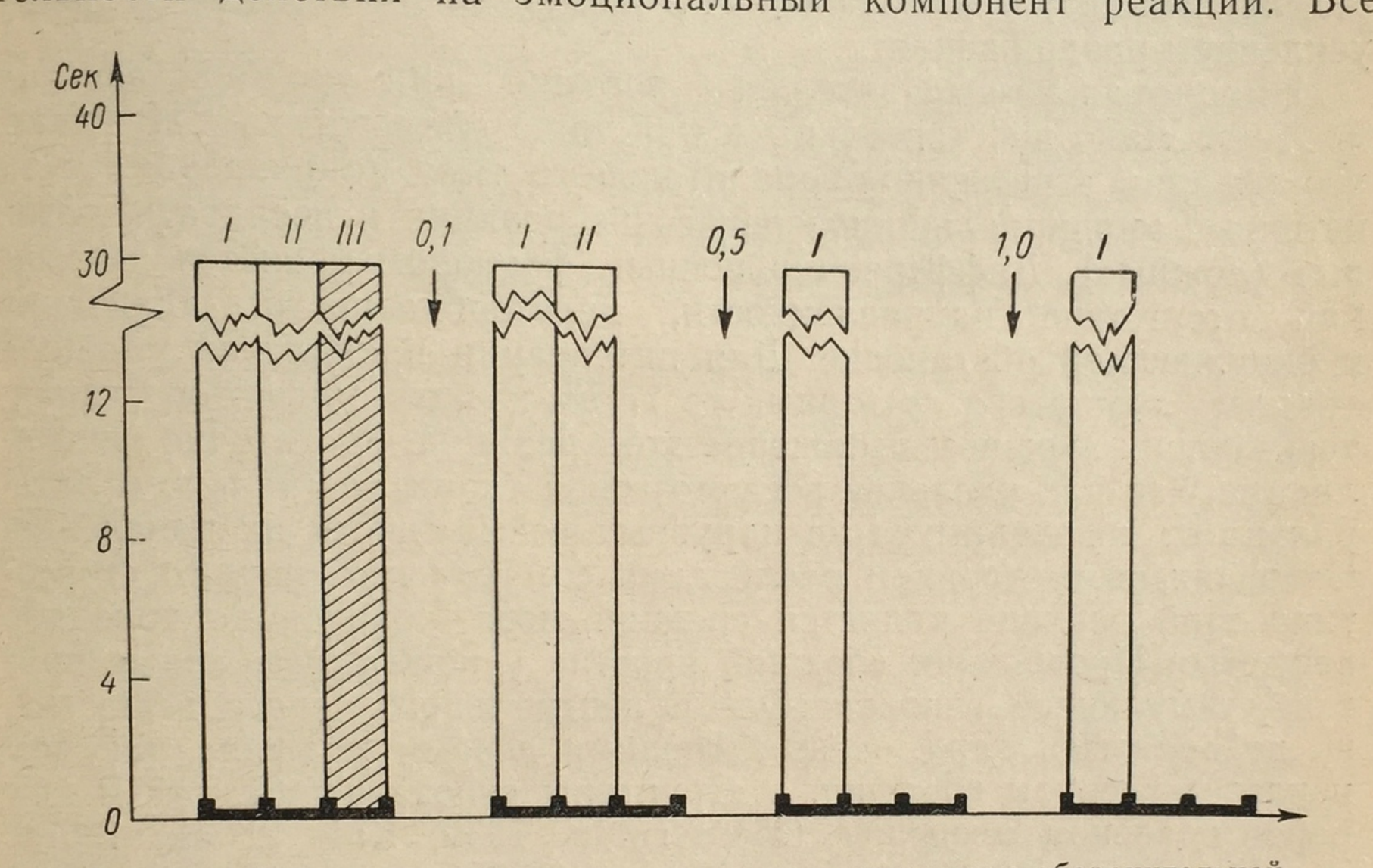


Рис. 43. Влияние морфина на проявления агрессивно-оборонительной реакции, вызванной стимуляцией гипоталамуса.

I—III — типы ответных проявлений (соответственно обозначениям табл. 6), развивающиеся при 30-секундной стимуляции. Цифры между столбцами — дозы введения морфина в *мг/кг*.

компоненты агрессивно-оборонительной реакции ослаблялись приблизительно в одинаковой степени (см. табл. 10). Эти различия между двумя анальгетиками согласуются с клиническими данными о больших субъективных и психических изменениях,

ТАБЛИЦА 10

Сравнительное влияние морфина и промедола на разные проявления агрессивно-оборонительной реакции

Проявления реакции	Дозы, (*мг/кг*)	
	морфин	промедол
Ориентировочная реакция	0,5—1	2—3
Агрессивно-оборонительное поведение:		
защитные движения	0,5—1	2
агрессивность, возбуждение	0,01—0,05	2
Панический побег	3—5	3
Вегетативные проявления	3—5	2—3

вызываемых морфином, и о более выраженном транквилизирующем эффекте последнего. В случае промедола угнетение разных проявлений комплекса эмоционального поведения может быть объяснено снижением возбудимости гипоталамических структур, находящихся в зоне стимуляции. Косвенным подтверждением этого предположения служит возможность воспроизведния (до определенных доз) угнетенной реакции (в том числе эмоциональной) усилением раздражения.

Эмоционально-выразительные реакции типа «ложной ярости», «побега» мало чувствительны к действию анальгетиков. Известно, что реакции агрессивно-оборонительного типа подразделяются на истинные эмоционально-поведенческие реакции и псевдоаффективные (ложные). Дифференцировочным фактором является наличие или отсутствие направленности, целесообразности, адаптации к окружающей обстановке. Для интеграции проявлений «ложной ярости»: комплекса моторных и вегетативных эффектов, характеризующих внешнее выражение этой реакции, достаточно гипоталамуса, так как удаление всей мозговой ткани рострально и латерально от гипоталамуса не нарушает возможности их появления. Соподчиненным уровнем реализации сомато-вегетативного стереотипа этой реакции является средний мозг — околоводопроводное вещество. Проявления «ложной ярости» у кошек, вызванные прямой стимуляцией гипоталамуса и центрального серого вещества, не подавляются даже очень большими дозами морфина как при непосредственном введении в структуры гипоталамуса, так и при парентеральном введении (Masserman, 1939; Kido et al., 1967). Это не противоречит данным Wikler (1945) о способности морфина в дозе 5 *мг/кг* подавлять проявления ложной ярости, вызванные афферентным воздействием, у декортицированных кошек и собак, так как в этих случаях морфин, очевидно, нарушает поступление афферентации к гипоталамусу. Эти данные подтверждаются наблюдениями Fujita et al. (1954) о том, что анальгетики блокируют коллатерали афферентных путей, идущих к гипоталамусу. По данным Charpentier (1967), более элементарные моторные ответные проявления, входящие в комплекс болевой реакции и связанные с мезо-диэнцефалическим субстратом, не подавляются морфином.

Из всего сказанного следует, что субстрат эмоционального выражения, т. е. ди- и мезэнцефалические структуры, осуществляющие координацию моторных и вегетативных проявлений эмоционально-поведенческих реакций, весьма резистентен к действию морфина (он не угнетается, а может даже растормаживаться), в то время как эмоциональное состояние подавляется небольшими дозами морфина. без возможности воспроизведения усилением раздражения. Если принять за единицу дозу морфина, вызывающую у кролика угнетение эмоционального состояния, то угнетение начальной ориентировочной реакции, а также двигательных и вегетативных проявлений происходит в дозах в 50—100 раз больших. Это свидетельствует, что субстраты и механизмы, ответст-

венные за интеграцию эмоционального поведения, в десятки раз чувствительнее к морфину, чем субстраты, ответственные за ориентировочную реакцию (восходящая система ретикулярной формации), вегетативные реакции (задний гипоталамус, мозговой ствол) и моторные эффекты (стрио-паллидарный комплекс, средний мозг).

Зависимость болевой реакции от уровня эмоциональной реактивности и эффект анальгетиков. Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют о большой роли психологических факторов, эмоциональной настроенности, возбуждения, страха в развитии реакции на боль. Такие эмоциональные состояния обусловлены, главным образом, лимбико-диэнцефалическим уровнем интеграции (орбитальная кора, грушевидная доля, поясная извилина и гиппокамп), влияющим на гипоталамические субстраты выражения эмоций.

Экспериментальное изучение вопроса о том, в какой степени эффект анальгетиков на болевую реакцию обусловлен их воздействием на эмоциональное состояние и на каком уровне регуляции эмоциональных процессов этот эффект преимущественно реализуется, было осуществлено М. М. Козловской (1966). В методическом отношении эта серия наблюдений производилась с тем отличием от предыдущих, что болевое электрокожное раздражение лапы производилось на фоне предшествующей стимуляции гипоталамуса. Активация перивентрикулярных ядер гипоталамуса создавала определенный (в зависимости от интенсивности раздражения) уровень эмоционального возбуждения животного, на который наслаивалось стандартное болевое раздражение и регистрировалась степень ответных проявлений.

Влияние предшествующей стимуляции гипоталамуса на болевую реакцию проявлялось только в том случае, если интенсивность раздражения была достаточна для развития II типа гипоталамической реакции. Более слабое раздражение, вызывавшее только реакцию настораживания (I тип ответа), не сказывалось на характере болевой реакции. Из рис. 44 видно, что раздражение стопы на фоне предварительной стимуляции гипоталамуса, вызывавшей начальные проявления эмоциональной реакции агрессивно-оборонительного типа, вызывает генерализованную болевую реакцию (черный столбик) при меньшей интенсивности электрокожного раздражения.

Даже незначительное возрастание уровня возбуждения гипоталамуса имеет более существенное значение для возникновения генерализованной болевой реакции при совместном раздражении, чем нарастание электрокожного раздражения (табл. 11). Если при поочередном раздражении гипоталамуса и кожи стопы возникает только I тип реакции (настораживание), то совместная стимуляция не вносит существенных изменений. Небольшое увеличение интенсивности стимулов, наносимых на гипоталамус, приводящее к возникновению II типа реакции, при взаимодействии с электрокожным раздражением прежней интенсивности вызывает

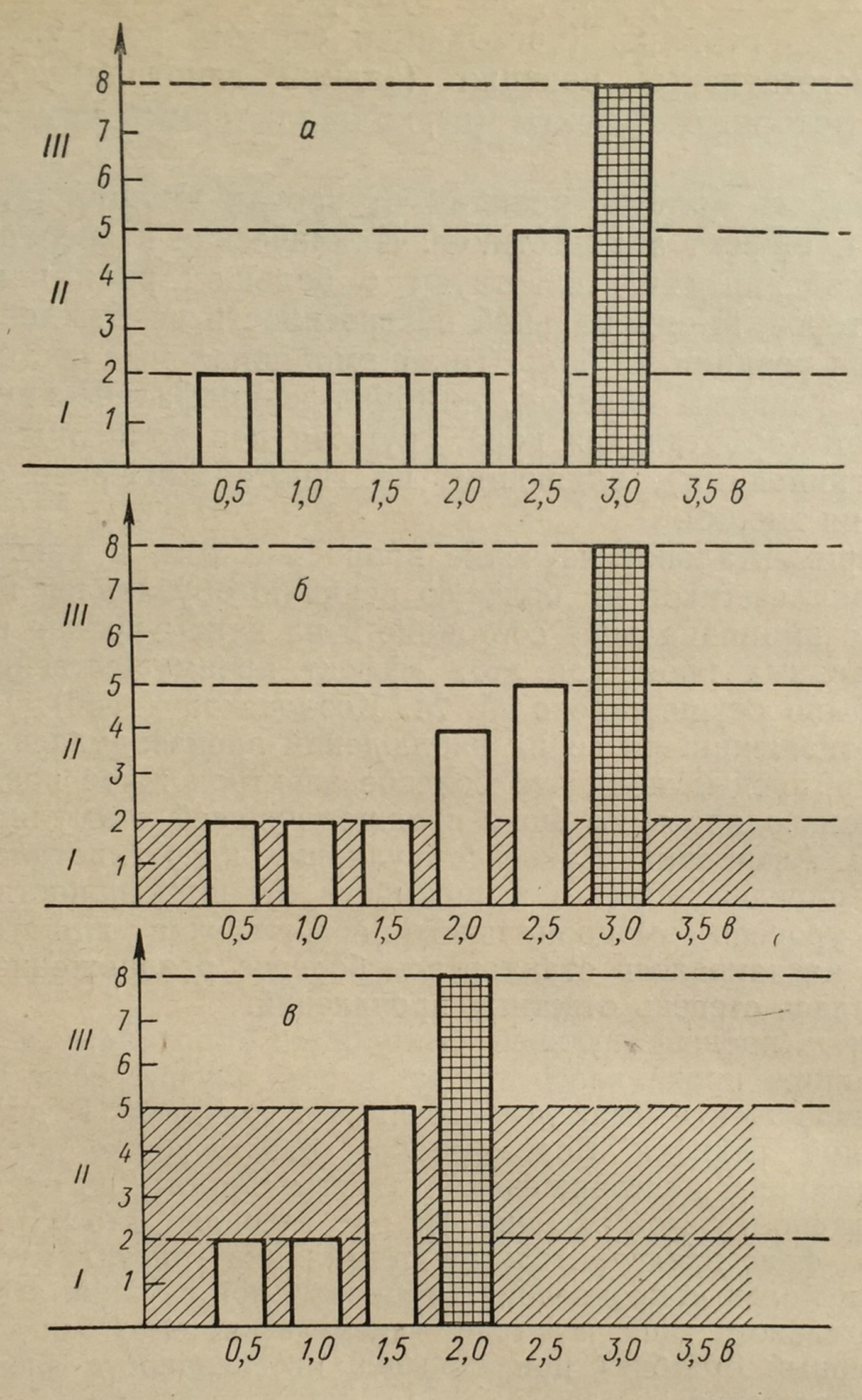


Рис. 44. Изменение порога болевой реакции при электрокожном раздражении на фоне предшествующей активации гипоталамуса.

а — раздражение стопы; *б* — то же на фоне предварительной стимуляции гипоталамуса, вызывающей I тип ответа; *в* — то же на фоне предварительной стимуляции гипоталамуса, вызывающей II тип ответа. По оси абсцисс — интенсивность раздражения в *в*; по оси ординат *I—III* — типы ответных проявлений болевой реакции и их оценка в баллах (*1—8*) соответственно обозначениям табл. 6.

генерализованную болевую реакцию. Чтобы получить такую же болевую реакцию на фоне более слабого раздражения гипоталамуса (I тип реакции), требовалось значительное усиление электрокожного раздражения до таких величин, которые вызывали ее и без предшествующей активации гипоталамуса.

ТАБЛИЦА 11

Значение уровня эмоционального возбуждения для развития болевой реакции при совместном раздражении кожи стопы и гипоталамуса

Тип ответной реакции	Интенсивность стимуляции гипоталамуса (в вольтах)	Возникновение генерализованной болевой реакции при совместной стимуляции	Интенсивность электрокожного раздражения (в вольтах)	Тип ответной реакции
I	0,5	—	2,5	I
II	0,7	+	2,5	I
	0,5	—	2,5	I
	0,5	—	3,0	II
II	0,5	—	3,5	II
	0,5	+	4,0	III

Таким образом, уровень эмоционального фона, создаваемый возбуждением гипоталамуса, стрессовая реакция типа «страх—ярость» приводят к резкому облегчению возникновения генерализованной реакции на боль при такой интенсивности стимулов, которая находится ниже порога болевой реакции. Иначе, снижается период толерантности боли.

В условиях совместной стимуляции морфин в дозах 0,05—0,1 *мг/кг* ослаблял или полностью подавлял эмоциональные компоненты генерализованной болевой реакции, а в дозах 0,2—0,3 *мг/кг* полностью блокировал ее (табл. 12).

ТАБЛИЦА 12

Влияние нарастающих доз морфина на проявления болевой реакции при совместном раздражении стопы и гипоталамуса

Морфин (*мг/кг*)	Типы ответных проявлений							
	I		II				III	
	Оценка реакции в баллах							
	1	2	3	4	5	6	7	8
До введения	+	+	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	+	+	±	+	+	±
0,1	+	+	±	±	—	±	±	—
0,3	+	+	±	±	—	—	—	—
0,5	+	+	—	—	—	—	—	—
1,0	+	+	—	—	—	—	—	—
2,0	+	+	—	—	—	—	—	—
3,0	±	±	—	—	—	—	—	—

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 7.

Решающее значение в эффекте морфина, очевидно, имеют сдвиги, происходящие в более высокоорганизованных системах регуляции эмоционального состояния, но не на собственно гипоталамическом уровне. Из табл. 13 видно, что даже на фоне большой дозы морфина (1 *мг/кг*) усилением электрокожного раздражения могут быть получены вегетативные и моторные проявления генерализованной реакции, но без эмоционально-поведенческих признаков, т. е. возникает реакция типа «ложной ярости», интегрируемая ди- и мезэнцефалическим уровнем. Усиление раздражения гипоталамуса тоже способствует появлению всевозможных вегетативных

ТАБЛИЦА 13

Влияние морфина на проявления генерализованной болевой реакции при разной интенсивности стимуляции гипоталамуса и стопы и при их совместном раздражении

Гипоталамус	Гипоталамус + стопа			Стопа
Интенсивность стимулов (в вольтах)	Генерализованная реакция			Интенсивность стимулов (в вольтах)
	вегетативные	моторные	эмоциональные	
	компоненты			
3	+	+	+	1
морфин 1 *мг/кг*				
3	—	—	—	1
3	—	—	—	1,5
3	—	—	—	1,75
3	+	±	—	2,5
3	+	±	—	3,0
3,5	—	—	—	1,0
4,0	—	Жевание,	—	1,0
4,5	+	движение лапами	—	1,0

и моторных эффектов, однако не носящих поведенческого характера. Следовательно, все проявления, связанные с регуляцией эмоционального поведения на палеокортикальном уровне, на фоне морфина не могут быть воспроизведены усилением интенсивности раздражения.

Таким образом, эти наблюдения показывают, что подавление болевой реакции может быть следствием действия морфина на эмоциональное состояние (в данном случае, вызываемое активацией гипоталамуса и сопряженных с ним палеокортикальных структур). Подавление болевой реакции происходит от доз меньших, чем обезболивающие, без изменения других признаков, свидетельствующих о восприятии болевого раздражения, при повышении уровня переносимости (толерантности) боли. Следовательно, психотропные свойства морфина являются важным компонентом в развитии обезболивающего эффекта этого анальгетика.

Промедол не проявлял отчетливых психотропных свойств в аналогичной экспериментальной ситуации, когда болевое раздражение наносилось на фоне предшествующей стимуляции гипоталамуса. Уменьшение генерализованной болевой реакции происходит в диапазоне обезболивающих доз — 1,5—2 *мг/кг* (табл. 14).

ТАБЛИЦА 14

Влияние нарастающих доз промедола на проявления болевой реакции при совместном раздражении стопы и гипоталамуса

Промедол (*мг/кг*)	Типы ответных проявлений							
	I		II			III		
	Оценка реакции в баллах							
	1	2	3	4	5	6	7	8
До введения	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+
1,0	+	+	+	±	±	+	+	+
2,0	+	+	+	±	—	+	±	±

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 7.

В табл. 15 сопоставлены дозы морфина и промедола, угнетающие отдельные типы ответных реакций при раздражении кожи стопы, гипоталамуса и при их совместной стимуляции.

ТАБЛИЦА 15

Дозы анальгетиков (в мг/кг), угнетающие отдельные типы ответных реакций при электрокожной стимуляции, активации гипоталамуса и при их совместном раздражении

Тип ответной реакции	Электрокожное раздражение стопы	Электрическая стимуляция гипоталамуса	Электрокожное раздражение на фоне предшествующего раздражения гипоталамуса
Морфин			
I	4	3—4	4
II	0,5—1	0,5	0,1—0,5
III			0,05—0,1
Промедол			
I	1,5	3	3—4
II	0,5—1	2	3
III			2—3

Морфин подавляет генерализованную болевую реакцию в дозах, которые меньше анальгетических, эти дозы не изменяют спонтанного поведения животного и не влияют на реакции (II типа),

возникающие при раздражении кожи стопы или гипоталамуса. Промедол, в отличие от морфина, в дозах, вызывающих отчетливое изменение спонтанного поведения, слабее влияет на генерализованную ответную реакцию при совместной стимуляции. При электрокожном раздражении стопы генерализованная болевая реакция подавляется промедолом в меньших дозах, чем при совместной стимуляции гипоталамуса и стопы. В малых дозах (0,1—0,3 *мг/кг*) промедол в ряде случаев даже облегчал генерализованную реакцию при взаимодействии двух раздражений.

Различия в действии морфина и промедола в экспериментах на кроликах могут, отчасти, зависеть от видовых особенностей животных. Известно, что у крыс действие промедола в два раза эффективнее морфина, а у людей — наоборот (Н. Н. Мышкин, 1962). Однако у мышей психотропное действие морфина, видимо, выражено слабее. При изучении эффекта промедола методом мотосенсографии по А. К. Сангайло, определяющим не только порог болевой чувствительности, но и степень выносливости к боли (интервал выносливости), было обнаружено, что промедол только у 40% испытуемых вызывает повышение порогов, а у остальных — либо не проявлял эффекта, либо уменьшал пороги реакций.

Хорошо известно, что как в экспериментальных, так и клинических условиях стрессовые ситуации (страх боли) влияют на переоценку болевых стимулов и вызывают повышенную реакцию на них. Морфин подавляет эту повышенную эмоциональную реакцию, но не влияет на способность дифференцировать интенсивность болевых стимулов (Hill et al., 1952, 1954, 1955). Морфин наиболее эффективен в тех случаях, когда повышена эмоциональная реактивность на боль (Kornetsky, 1954; Beecher, 1957). При сопоставлении особенностей действия ряда анальгетиков у людей Isbell (1948) отмечает, что максимальной способностью снижать реакцию на боль обладают морфин и метилдигидроморфинон, значительно более слабой — меперидин (близкое к промедолу соединение), а минимальной — фенадон. Таким образом, изменение эмоциональной настроенности, иначе говоря, сдвиги интегративных механизмов лимбико-диэнцефалического уровня регуляции эмоционального состояния существенно отражаются на развитии болевой реакции. А именно, подавление этой индивидуальной психологической реакции на боль, являющейся с субъективных позиций наиболее тягостным следствием болевого раздражения, является главной задачей обезболивания.

Как полагает А. К. Сангайло (1962), имеющий большой опыт клинико-фармакологического изучения анальгетиков, фармакологический подход к проблеме анальгезии имеет два аспекта: специфический — применение средств, понижающих чувство боли, т. е. анальгетиков, и неспецифический — применение веществ, не являющихся анальгетиками, регулирующих оборонительную реакцию на боль. На этом основании в анестезиологии используются комбинации анальгетиков с транквилизаторами. Так, в частности, показано, что применение промедола с метамизилом не только удли-

няет эффект анальгетика, но и повышает интервал переносимости боли (Г. А. Ливанов, 1964). Метамизил обладает выраженным транквилизирующим действием. В экспериментах на кроликах метамизил подавляет аффективно-эмоциональные компоненты поведенческих реакций в очень малых дозах (М. М. Козловская, 1965).

Изменение степени болевой реакции при сдвигах эмоциональной настроенности может быть привлечено для объяснения известного, на первый взгляд парадоксального факта, о высокой анальгетической активности плацебо. Как индифферентные вещества плацебо, естественно, не изменяют субстратов проведения и восприятия болевой импульсации, однако как вещества, применение которых вызывает психологические сдвиги (т. е. как своеобразные «психофармакологические» факторы), они способны влиять только на болевую реакцию. Показано, что инъекция морфина в послеоперационном периоде у людей (15 *мг* на 70 *кг* веса тела) вызывает облегчение болей в 75% случаев, а плацебо — в 50%. Эффект плацебо выражен ярче, когда у испытуемых сильнее стрессовая реакция на боль (Beecher, 1956), т. е. результат применения плацебо возрастает с повышением степени страха, боязни, эмоциональной реактивности на боль.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ ПАЛЕОКОРТИКАЛЬНОГО УРОВНЯ РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

За последние годы накоплено много фактов, позволяющих связать регуляцию эмоционального поведения с так называемой лимбической системой. Наличие обширных анатомо-физиологических связей обусловливает тесное интрацентральное взаимодействие между разными отделами лимбического мозга, а также между лимбическими структурами (гиппокамп, миндалина, септальная область) и гипоталамусом. При экспериментальном изучении психотропных средств важно учитывать эту тесную взаимосвязь разных отделов мозга в регуляции эмоциональных реакций, так как «стимулирующий» эффект вещества может быть следствием «растормаживания», уменьшением тормозного влияния отдельных систем мозга, а «угнетающий» эффект — следствием активации тормозных систем. Угнетающий психотропный эффект морфина тоже может быть либо результатом снижения возбудимости систем, связанных с интеграцией эмоционального поведения, либо результатом усиления активности тормозящих систем, вследствие перестройки интрацентральных взаимоотношений.

Данные о влиянии анальгетиков на лимбические системы регуляции эмоциональных состояний единичны, и недостаточны для целостного рассмотрения этой проблемы. Gangloff и Monnier (1957) особое значение придают способности анальгетиков повышать активность ринэнцефалических структур, с чем и связывают угнете-

ние эмоций и характерные сдвиги поведения. Такое представление основывалось на физиологических данных о тормозящей функции этих систем мозга в отношении эмоциональных проявлений. На рис. 30 воспроизведена схематическая иллюстрация, отражающая принципиальную направленность действия морфина в отношении ряда систем мозга.

По некоторым данным, возникновение реакции активации в гиппокампе является индикатором того, что поведенческие проявления приобретают аффективную окраску. При раздражении корня хвоста у крыс стимулами нарастающей интенсивности появление тета-активности в гиппокампе наблюдалось только в том случае, если возникала общая болевая реакция с аффективными проявлениями (крик, кусание электродов). Эта биоэлектрическая реакция продолжалась некоторое время после прекращения стимуляции и совпадала с периодом следовой гиперреактивности животных (Soulairac, Gottesmann, Charpentier, 1967). На более слабые стимулы, вызывающие у животного явления настораживания или рефлекторные защитные реакции, возникала типичная реакция активации ЭКоГ, но без появления тета-активности в гиппокампе. Морфин (8 *мг/кг*) и петидин (20 *мг/кг*), не изменяя реакции активации ЭКоГ, связанной с восходящей системой ретикулярной формации, повышали в два раза порог появления гиппокампального тета-ритма и сокращали период последействия. Одновременно от этих доз анальгетиков в болевой реакции исчезают аффективные компоненты (крик, кусание электродов) и следовая гиперреактивность.

По данным McKenzie (1964), при болевом соматосенсорном раздражении морфин (2 *мг/кг*) и петидин (4 *мг/кг*) снижают амплитуду вызванных потенциалов в гиппокампе, но не в новой коре. Поскольку ответные биопотенциалы гиппокампа, обусловленные стимуляцией перегородки, морфин не подавлял, было сделано заключение, что блокируются афферентные каналы к гиппокампу на мезодиэнцефалическом уровне.

По представлениям Токизане (Tokizane, 1965), биоэлектрические проявления гиппокампа зависят от уровня гипоталамической активности, причем активация заднего гипоталамуса сопровождается появлением медленных ритмов в гиппокампе и лимбической коре. Возникновение реакции активации ЭКоГ (десинхронизация) осуществляется задним гипоталамусом не прямо, а через систему мезэнцефалической ретикулярной формации. Морфин (5 *мг/кг*) повышает порог возникновения тета-ритма гиппокампа при стимуляции заднего гипоталамуса и центрального серого вещества, однако не изменяет порог реакции активации ЭКоГ на стимуляцию заднего гипоталамуса и ретикулярной формации (Kido et al, 1966). Близкое по строению к морфину вещество — 175-S (3-метокси-метил-морфинан), очень сильно угнетающее аффективное поведение (Kido et al., 1967), вызывает характерную диссоциацию между реакцией активации в гиппокампе и коре: тета-активность гиппокампа, вызванная стимуляцией заднего гипоталамуса, блокируется, а десинхронизация неокортекса — нет. Подавляются био-

электрические сдвиги в системах: «задний гипоталамус — гиппокамп» и «центральное серое вещество — гиппокамп». Поведенческие проявления в ответ на стимуляцию центрального серого вещества тоже угнетались. Совершенно аналогичные сдвиги вызывал и морфин. Однако соединение 175-S (в отличие от морфина) не обладает анальгетической активностью.

Возможно, что различие психотропной активности морфина и промедола может быть связано с типом химического строения. На примере вещества 175-S можно видеть, что психотропные свойства и анальгетическая активность не являются взаимосвязанными. Вероятно, психотропное действие морфина, которое развивается в дозах, меньших чем анальгетические, тоже не связано с механизмами, вовлекаемыми при анальгезии, а обусловлено особенностями химической структуры. Однако психотропный эффект, как это было рассмотрено выше, является важным компонентом в развитии фармакотерапевтического обезболивающего эффекта морфина, особенно тогда, когда боли сопутствуют выраженные сдвиги эмоциональности.

Таким образом, электрофизиологические данные также свидетельствуют, что влияние морфина на аффективное поведение в значительной степени связано с изменением реактивности лимбического мозга.

Изучение действия анальгетиков на лимбические механизмы регуляции эмоциональных состояний встречает немалые затруднения. Структуры палеокортекса осуществляют замыкательную функцию между различными отделами мозга и могут сочетать в одну целостную поведенческую реакцию весьма различные моторные и вегетативные проявления. Локальные зоны этих структур, вовлекаемые в возбуждение через вживленные электроды, не сами воспроизводят все соматовегетативные проявления эмоционального поведения, но лишь оказывают модулирующее (облегчающее, тормозящее) влияние, регулируя, в частности, возбудимость гипоталамических и иных центров. Поэтому более целесообразно изучение влияния анальгетиков не только на функциональные сдвиги, возникающие при стимуляции отдельных структур лимбической системы, но и выявление изменений интрацентральных взаимоотношений между разными уровнями регуляции.

Исходя из этого, в нашей лаборатории (М. М. Козловская, А. В. Вальдман, 1969) было изучено действие анальгетиков на модулирующее влияние септальной зоны как в отношении эмоционально-поведенческих, так и эмоционально-выразительных проявлений. Тест-реакцией в этих случаях служили поведенческие проявления, возникающие при стимуляции системы перивентрикулярных гипоталамических ядер (область интеграции реакций типа «страх—ярость—побег»).

Из различных лимбических структур, оказывающих влияние на регуляцию эмоционального поведения, септальная область была избрана потому, что в анатомическом и функциональном отношении она является подкорковой частью лимбической системы,

откуда начинаются вторичные пути лимбического мозга. Через эту зону проходят многочисленные связи старой коры, миндалевидного комплекса и гиппокампа с гипоталамусом и средним мозгом. Поэтому изменение состояния септальной области сразу отражается на взаимодействии палеокортикальных и диэнцефалических структур. Через область перегородки к гипоталамусу и мозговому стволу распространяются влияния от тормозных кортикальных зон, а уровень эмоциональной и моторной активности, по общепринятым представлениям, определяется сбалансированным воздействием двух систем, оказывающих активирующее и тормозящее влияния. Разрушения области перегородки приводят к существенным нарушениям поведения, в виде значительного повышения эмоциональной реактивности, агрессивности, повышения моторики, облегчения выработки условных реакций с уменьшением их латентного периода, т. е. возникают проявления, которые можно трактовать как результат уменьшения тормозных влияний, идущих от или через перегородку. При электрическом раздражении этой зоны возникает угнетение эмоциональной реактивности и моторики животного.

Опыты производились на кроликах, которым в различные отделы септальной зоны и перивентрикулярные ядра гипоталамуса вживлялись униполярные изолированные электроды. Локализация электродов устанавливалась гистологическим путем с идентификацией по атласу и топографическим схемам гипоталамуса и области перегородки, выполненным в нашей лаборатории М. М. Козловской (М. М. Козловская, А. В. Вальдман, 1963, 1969). Изучалось влияние морфина на различные проявления, вызванные стимуляцией медиальных и латеральных септальных ядер, а также на септо-гипоталамические (раздражение перегородки на 60 секунд опережало стимуляцию гипоталамуса) и гипоталамо-септальные взаимоотношения (стимуляция гипоталамуса на 30 секунд опережало раздражение септальной области).

Ответные реакции, возникающие при стимуляции различных септальных ядер, значительно отличались по внешнему выражению, что позволило выделить два крайних типа: реакцию «угнетения», возникающую в ростро-медиальных отделах, и реакцию «напряжения», возникающую преимущественно в вентро-латеральных отделах перегородки (рис. 45).

Проявления реакции «угнетения» развивались всегда последовательно, так что могли быть выделены отдельные компоненты, составляющие эту реакцию, определены латентные периоды их возникновения, скорость развития и продолжительность (рис. 46, *а*). При оптимальных параметрах раздражения кролик сразу прекращал спонтанные движения — «стоп-реакция» (*1*), затем возникало отчетливое урежение дыхания (*2*), развивалось прогрессивно нарастающее снижение мышечного тонуса (*3*), так что животному легко могла быть придана поза «боевое положение» (*4*), которую он сохранял длительное время и после прекращения стимуляции. Уже на 20—30-й секунде раздражения у кролика возникало все

усиливающееся состояние общей эмоциональной подавленности, депрессии (*5*), что выражалось резким снижением реактивности на внешние воздействия и провоцирующие стимулы.

В малых дозах (0,1—0,5 *мг/кг*) морфин ослаблял септальное торможение в отношении таких проявлений, как снижение мышечного тонуса и угнетение дыхания. Как видно из рис. 46, *а*, уже в дозе 0,1 *мг/кг* морфин увеличивал латентный период компонента 3 (снижение мышечного тонуса) на 30—45 секунд. Возни-

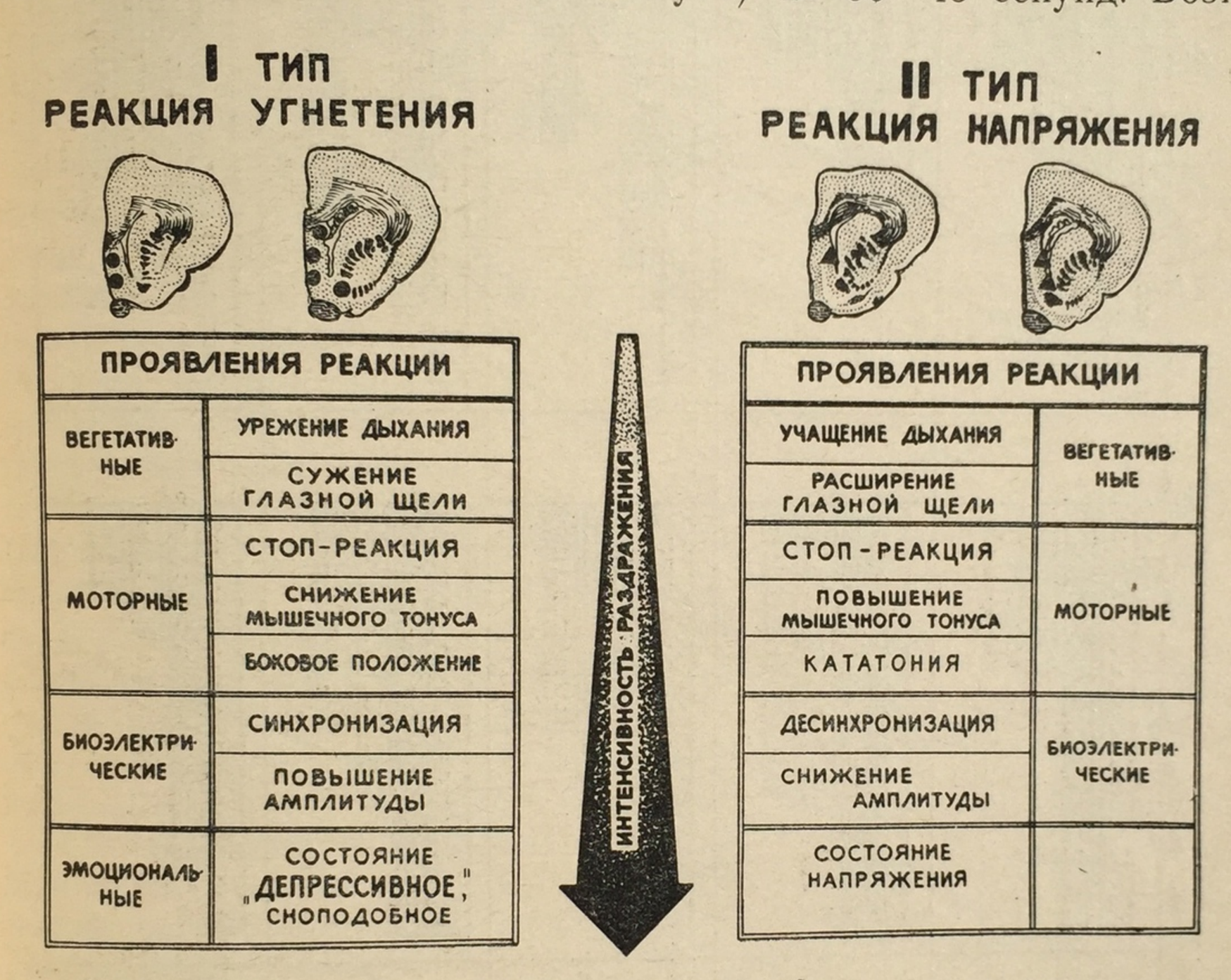


Рис. 45. Характеристика основных проявлений реакций «угнетения» и «напряжения», возникающих при стимуляции медиальных (кружки) и латеральных (треугольники) отделов септальной зоны.

кали и качественные изменения: вместо расслабленного состояния с общим снижением тонуса в период септальной стимуляции на фоне действия морфина кролик сохранял обычную позу, периодически совершал ненаправленные движения головой и пр. Латентный период урежения дыхания (*2*) отчетливо не менялся, однако степень угнетения дыхания в период септального раздражения заметно уменьшалась. Состояние эмоциональной подавленности, депрессии (*5*) морфин в таких дозах не изменял. При введении больших доз (0,5 *мг/кг*) эмоциональная ареактивность усиливается.

В больших дозах (1—2 *мг/кг*) морфин внешне как бы способствует проявлению септальной реакции угнетения: латентные периоды и выраженность отдельных компонентов приближаются к исходному уровню. Однако в тех же дозах морфин проявляет

свое угнетающее действие, изменяя общее состояние кролика и его реактивность.

Реакция «напряжения» также проявлялась рядом последовательно развивающихся во времени компонентов (см. рис. 46, б).

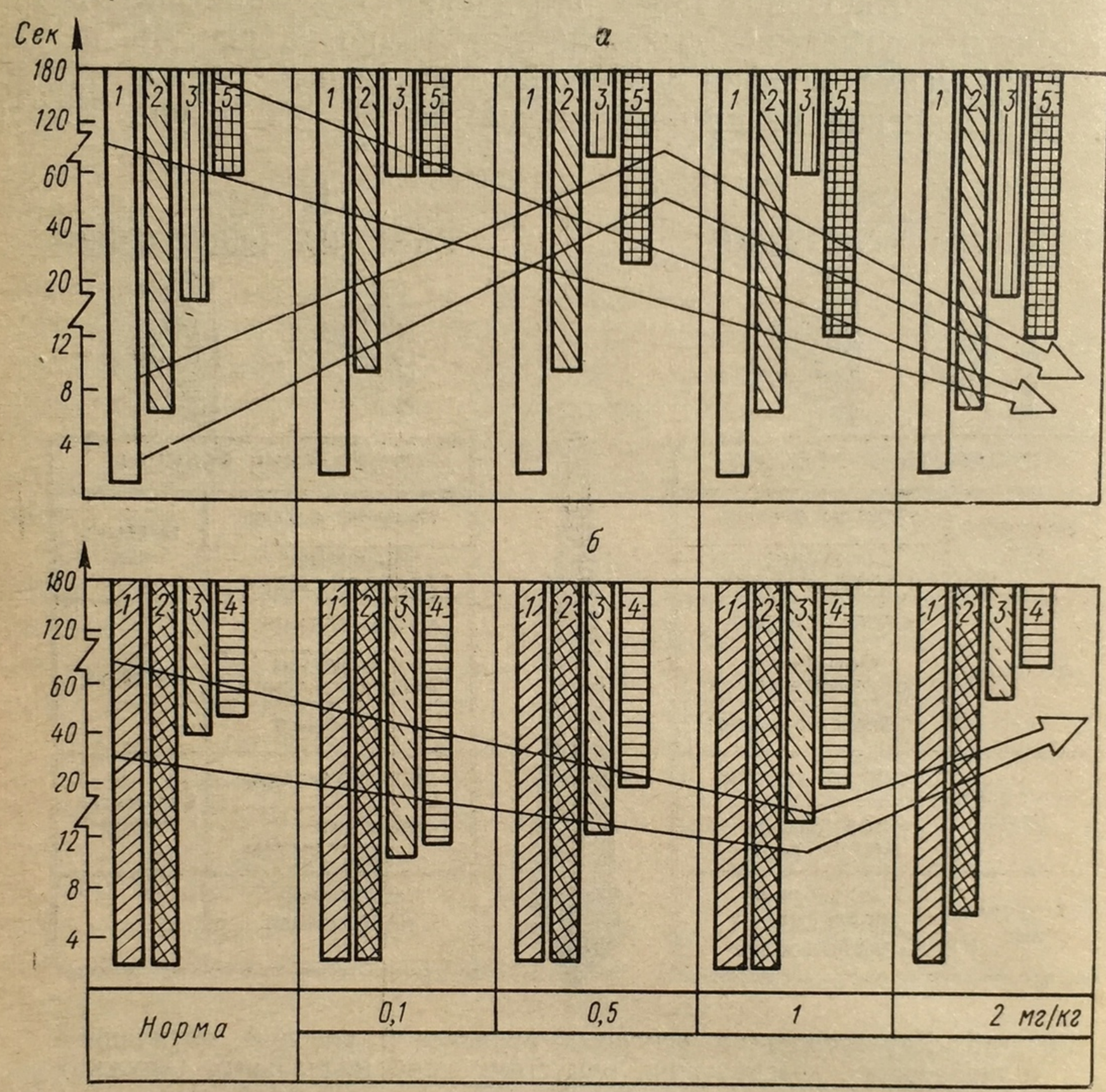


Рис. 46. Изменения поведенческих реакций под влиянием нарастающих доз морфина.

а — септальная реакция угнетения; *б* — септальная реакция напряжения. Столбики — отдельные компоненты реакции (нумерация в тексте). Интервал от начала раздражения до начала столбиков — латентный период. По оси абсцисс — норма и дозы введения морфина в *мг/кг*; по оси ординат — продолжительность стимуляции в *сек*. Стрелки — направленность изменений реакции под влиянием нарастающих доз морфина (вниз — облегчение, вверх — угнетение).

С началом стимуляции возникала «стоп-реакция» (*1*), дыхание всегда учащалось (*2*), затем развивалось постепенно нарастающее повышение мышечного тонуса (*3*), кролик принимал напряженную позу на полусогнутых лапах с вытянутой вперед шеей и прижатыми ушами — поза «таксы». Повышение мышечного тонуса носило характер кататонии (*4*) — поза сохранялась даже при насильственном перемещении животного по экспериментальной ка-

мере. При сохранении напряженного состояния у кролика повышалась реактивность на тактильные раздражения.

Морфин в небольших дозах (0,05—0,1 *мг/кг*) облегчает развитие реакции напряжения, что отчетливо выявляется по таким эффектам, как повышение мышечного тонуса (*3*), кататония (*4*) (см. рис. 46, *б*). Латентные периоды этих проявлений сокращаются на 30—40 секунд, а выраженность их усиливается. Облегчающий эффект морфина нарастает по мере увеличения дозы и сохраняется вплоть до введения 1 *мг/кг*. В больших дозах (2—4 *мг/кг*), по мере развития общеугнетающего действия, морфин ослаблял проявления септальной реакции напряжения.

Подпороговая активация ростро-медиальных отделов перегородки (интенсивность раздражения недостаточна для проявления всего комплекса, характерного для стимуляции этих зон), произведенная перед раздражением гипоталамуса, подавляет эмоционально-выразительные проявления агрессивно-оборонительного поведения, так что они не могут быть восстановлены усилением раздражения гипоталамуса, и резко удлиняет латентные периоды двигательно-вегетативного стереотипа гипоталамической реакции.

Угнетение эмоционального состояния при стимуляции медиальных отделов перегородки является следствием влияний, ориентированных на нео- и палеокортикальные структуры, ответственные за интеграцию эмоциональных состояний. Крупные нейроны этих отделов септум связаны с кортикальными образованиями, их активация вызывает синхронизированную активность в коре, а в поведении — адинамию, снижение реактивности. Предполагается, что отсюда начинается тормозная система волокон, идущих к коре.

По нисходящим волокнам, достигающим понто-бульбарных отделов, медиальные отделы перегородки реализуют угнетение стволовой ретикулярной формации (угнетение дыхания, гипотензия, расслабление мышечного тонуса, как следствие уменьшения нисходящего облегчения на гамма-мотонейроны спинного мозга).

Поскольку морфин также угнетает эмоциональное состояние в агрессивно-оборонительных реакциях, было прослежено, в какой степени этот эффект может быть следствием влияния анальгетика на восходящие тормозные влияния ростро-медиальных отделов перегородки. При раздражении гипоталамуса на фоне предварительной стимуляции перегородки (септо-гипоталамическое взаимодействие), когда интенсивность раздражения недостаточна для полного подавления эмоциональных проявлений агрессивно-оборонительного поведения (табл. 16), морфин в дозах 0,01—0,05 *мг/кг* способствовал их угнетению. С увеличением дозы морфина происходили изменения в самой гипоталамической тест-реакции, что не позволяло более отчетливо выявить дальнейшие сдвиги. В тех же и больших дозах (0,05—0,5 *мг/кг*) морфин способствует выявлению (усилению) моторных эффектов, связанных с активацией гипоталамуса, т. е. ослабляет нисходящее торможение.

Если стимуляция медиальных отделов септум производилась на фоне предварительной активации гипоталамуса (гипоталамо-сеп-

ТАБЛИЦА 16

Облегчающее действие морфина на тормозные влияния медиальных отделов перегородки в отношении эмоциональных проявлений агрессивно-оборонительного поведения

Воздействие	Изменение эмоциональных проявлений (агрессивность, направленное нападение, повышенная реактивность), вызванных стимуляцией гипоталамуса
Стимуляция перегородки (2,5 *в*)	Полное угнетение
» » (1 *в*)	Частичное ослабление
Морфин (0,02 *мг/кг*)	Незначительное ослабление
Стимуляция перегородки (1 *в* + морфин 0,02 *мг/кг*)	Полное угнетение

тальное взаимодействие), то и в этом случае морфин в небольших дозах (0,1—0,5 *мг/кг*) отчетливо уменьшал нисходящие тормозящие влияния и облегчал двигательно-вегетативные проявления агрессивно-оборонительной реакции.

В больших дозах (1 *мг/кг*) морфин вызывал постепенно нарастающее угнетение проявлений гипоталамической реакции, однако не за счет усиления септального торможения. Напротив, несмотря на угнетение моторных проявлений гипоталамической реакции, у кролика повышается мышечный тонус, возникает кататония, сохраняется учащенное дыхание.

Таким образом, влияние морфина в отношении восходящих и нисходящих влияний ростро-медиальных отделов перегородки на «эмоциональное состояние» и «эмоциональное выражение» прямо противоположно. Небольшие дозы морфина усиливают септальные угнетающие влияния на эмоциональное состояние, вызванное стимуляцией гипоталамуса. Не придавая особо большого значения этому факту, поскольку изменение гипоталамической эмоциональной реакции при введении больших доз морфина затрудняет анализ, следует подчеркнуть принципиальную возможность подавления эмоциональных проявлений, связанных с болевой реакцией, вследствие интрацентральных сдвигов, вызываемых анальгетиками. В отношении нисходящих тормозных влияний — эффект морфина отчетлив и однотипен: начиная от небольших доз, морфин их прогрессивно ослабляет.

В небольших дозах морфин несколько ослабляет нисходящее тормозящее влияние медиальных отделов септальной зоны. Одной из характерных особенностей морфина является его способность подавлять различные виды торможения в ЦНС. Этот вопрос детально был исследован в нашей лаборатории (А. В. Вальдман, 1957, 1958а, б; 1961в; А. В. Вальдман, Э. Б. Арушанян, 1963). В частности, морфин подавляет нисходящее торможение, вызванное как активацией тормозных зон ретикулярной формации мозгового ствола, так и вышележащих субстратов: среднего мозга, таламуса, мозжечка, хвостатого ядра. По данным Collins и Simonton (1967), морфин подавляет тормозное интрацентральное модулирующее

влияние хвостатого ядра, ориентированное на медиальные ядра таламуса. Ослабление модулирующих тормозных влияний медиальных отделов септум, видимо, является частным проявлением более общего свойства морфина.

Влияние морфина на тормозные эффекты в принципиальном отношении может быть следствием угнетения структур, оказывающих нисходящее торможение, блокирования промежуточных механизмов тормозных путей (А. В. Вальдман, 1961в) или влияния на пресинаптическое торможение, играющего немаловажное значение в развитии нисходящего торможения. Эти принципиальные направления действия морфина изучены для сегментарного и ретикулоспинального уровня. Однако морфин проявляет свое воздействие на такие процессы в больших дозах (5—10—15 *мг/кг*), так что трудно непосредственно переносить эти данные для объяснения интрацентральных отношений, осуществляющихся на палео-диэнцефалическом уровне.

При введении больших доз морфина создавалось впечатление, что эффекты стимуляции медиальных отделов перегородки нарастают. Однако эти сдвиги не могли быть сведены к усилению морфином влияний медиальной септальной зоны, так как от введения 1—2 *мг/кг* морфина у кроликов уже отмечались некоторые изменения общего состояния: сонливость, ограничение подвижности, ареактивность. Известно, что в этих дозах морфин вызывает ослабление восходящей активирующей системы ретикулярной формации, вызывает в ЭКоГ появление синхронизирующих высоковольтных ритмов, снижает продолжительность следовой десинхронизации в ответ на афферентные стимулы (А. В. Вальдман, 1961а, 1966; В. И. Скоробогатов, 1966), поэтому на таком фоне раздражение перегородки прежней силы может создавать впечатление усиления септальной реакции.

Активация латеральных отделов перегородки, произведенная до гипоталамической стимуляции, облегчает моторные и вегетативные проявления агрессивно-оборонительного поведения, не изменяя эмоциональной окраски и направленности реакции.

Латеральные отделы перегородки образованы высокодифференцированными нейронами «специфического типа», вследствие чего клетки этой группы ядер относят к стриарным ядрам перегородки. Они имеют обширные связи с каудально расположенными ретикулярными структурами, но не имеют прямых проекций к кортикальным полям. Наиболее типичными эффектами при их стимуляции являются нисходящие облегчающие влияния, проявляющиеся мышечным гипертонусом, ригидностью (регуляция гамма-эфферентной активности), учащением дыхания и пр.

При совместном раздражении латеральной зоны перегородки и гипоталамуса (септо-гипоталамическое взаимодействие) морфин в дозе 0,05—0,1 *мг/кг* резко облегчал как моторно-вегетативные проявления гипоталамической реакции, так и характерные проявления септальной реакции напряжения. Это приводит к тому, что во время трехминутной совместной стимуляции бурное течение

двигательной реакции многократно прерывалось внезапно проявляющейся кататонией и кролик принимал характерную для реакции напряжения позу «таксы». По мере увеличения дозы морфина до 1,5—2 *мг/кг* проявления гипоталамической двигательной реакции ослабевают, что способствует более отчетливому выявлению компонентов септальной реакции напряжения.

Следовательно, в тех же дозах, в которых морфин угнетает гиперэмоциональность, вызванную стимуляцией заднего гипоталамуса, он облегчает реакцию «напряжения», связанную с латеральными отделами перегородки, септо-гипоталамические влияния с этих структур и двигательно-вегетативный стереотип гипоталамической реакции. Облегчающие нисходящие эффекты и септо-гипоталамическое взаимодействие облегчающего характера морфин усиливает. Трудно сказать, является ли облегчение эффекта стимуляции стриарных септальных ядер результатом непосредственной их активации или растормаживанием. Однако можно отметить отсутствие угнетающего влияния морфина на нисходящие облегчающие эффекты как в отношении моторных, так и вегетативных эффектов. Beattie et al. (1969) показали, что морфин (5 *мг/кг*) подавляет гиперреактивность крыс, вызванную разрушением септальной зоны.

Морфин даже в больших дозах не устраняет децеребрационную ригидность (облегчение системы гамма-мотонейронов) и мозжечковую ригидность (облегчение альфа-мотонейронов) (Joel, Arndts, 1925; Wikler, 1950; В. П. Лебедев, 1961а), не подавляет или даже усиливает прессорные реакции системного артериального давления (Г. В. Ковалев, 1961) и дыхательные реакции (Ма Чуань-ген, А. В. Вальдман, 1963; А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисова, 1969), вызванные стимуляцией медиальных ретикулярных ядер.

В табл. 17 суммированы результаты экспериментального изучения действия морфина на септальные реакции и септо-гипоталамические взаимодействия.

ТАБЛИЦА 17

Дозы морфина, вызывающие изменения эффектов стимуляции медиальных (Spm) и латеральных (Spl) отделов перегородки, гипоталамуса (Hyp) и совместных септо-гипоталамических реакций (Sp→Hyp)

Spm	*Spm→Hyp*	Гипоталамус		*Hyp→Spl*	*Spl*	Спонтанное поведение
		эмоциональные проявления	двигательно-вегетативные проявления			
↓ 0,1—0,5	↓ 0,1—0,5	↓ 0,1	↑ 0,1	↑ 0,1	↑ 0,1	
↑ 1—2	↑ 1—2		↓ >2		↓ >3	↓ >3

Примечание. ↑ — усиление; ↓ — ослабление.

Таким образом, в действии морфина отчетливо обнаруживается двухфазность: в малых дозах он подавляет проявления, связанные с эмоциональным состоянием, что может быть результатом его влияния на палеокортикальные системы интеграции, и облегчает все проявления, связанные с эмоциональным выражением, что свидетельствует о резистентности мезо- и диэнцефалического субстратов к действию морфина. Морфин усиливает эффекты нисходящего облегчения с латеральных отделов перегородки либо за счет нарушения интрацентральных взаимоотношений (ослабление тормозящих влияний медиальных отделов перегородки), либо за счет устранения тормозящих влияний морфологически и функционально сопряженных структур. Все эти интрацентральные сдвиги, естественно, отражаются на поведении.

Влияние анальгетиков и, в частности, морфина на поведение животных во многом зависит от видовых особенностей. Однако у ряда животных при изучении влияния морфина на спонтанное поведение отмечена двухфазность его действия. В малых дозах морфин вызывает состояние депрессии, нарушение адаптивного поведения, угнетение эмоциональных проявлений, но повышает реактивность на тактильные, звуковые афферентные раздражения. В больших дозах морфин вызывает состояние чрезмерной настороженности, повышает стартовую реакцию на внезапный раздражитель, вызывает повышение мышечного тонуса, беспорядочные движения (Joel, Arndts, 1925; Wikler, 1944, 1950; McKenzie, Beechey, 1962). Разрушение гипоталамуса подавляет возбуждающее действие морфина (Hambourger, 1940).

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ

Еще в 1908 г. И. В. Завадским было показано, что морфин угнетает пищевые условные рефлексы у собак. Однако автор применял в своих опытах большие дозы препарата. Продолжая эти наблюдения, С. И. Потехин (1911) установил, что и в меньших дозах морфин угнетает условные рефлексы. При анализе своих фактов он вынужден был допустить возможность уменьшения условного слюноотделения косвенным путем, вследствие сильного возбуждения рвотного центра морфином. Таким образом, в этом случае могло иметь место обычное внешнее торможение.

Только с 1952 г. началось более детальное исследование влияния анальгетиков на высшую нервную деятельность, причем сразу же было отмечено, что в малых и больших (анальгетических) дозах эти соединения проявляют, подчас, противоположное действие. Такие исследования были выполнены различными методами (классическая пищевая, двигательно-оборонительная методики, свободное поведение) на различных животных (мыши, крысы, собаки) и людях (сосудистые реакции), с применением разных анальгетиков (морфин, промедол, фенадон, лидол, текодин). В общем, во всех исследованиях были получены аналогичные результаты.

Влияние анальгетиков на условнорефлекторную деятельность собак по классическому павловскому методу слюноотделительных рефлексов было исследовано рядом авторов (М. М. Ленкевич, 1952; Сюй Бин, 1955, 1956б; О. Н. Воеводина, 1954, 1956; Н. С. Со-

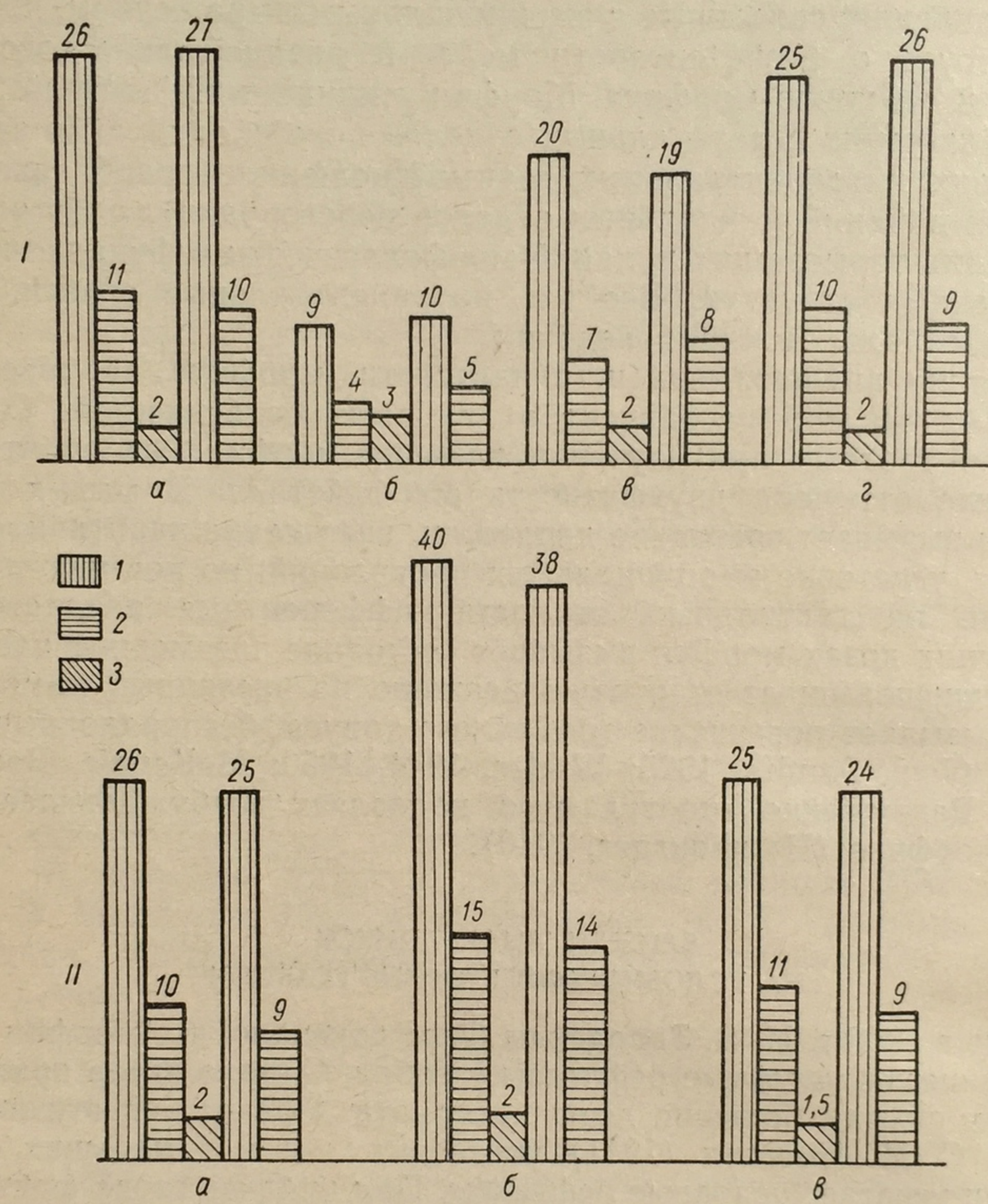


Рис. 47. Влияние промедола в дозе 1 *мг/кг* (*I*) и 0,005 *мг/кг* (*II*) на величину условных слюноотделительных рефлексов (по Сюй Бин, 1955).

а — до введения; *б* — после введения; *в* — на второй день; *г* — на третий день после введения. Цифры над столбиками — деления шкалы; *1* — положительный условный раздражитель ($M=120$), *2* — положительный условный раздражитель (свет); *3* — отрицательный условный раздражитель ($M=60$).

фронов, 1956). Так, промедол в дозах 0,5—1 *мг/кг* уменьшал величину положительных условных рефлексов, удлиняя латентный период ответа на несколько секунд. Дифференцировочное торможение не нарушалось (рис. 47, *I*). Безусловная секреция от применения этих доз тоже угнеталась. Аналогичный эффект наблюдался от

введения 0,25—0,5 *мг/кг* текодина и 0,1 *мг/кг* лидола. Фенадон в дозах от 0,01 до 0,1 *мг/кг* уменьшал величину и удлинял латентный период условнорефлекторного ответа, не нарушая дифференцировку, одновременно уменьшалась и безусловная секреция.

Пищевая слюноотделительная методика не является удачной тест-реакцией для изучения влияния анальгетиков на условные рефлексы, так как изменение величины ответов может быть в значительной степени связано с изменением возбудимости пищевого центра и секреторных механизмов. В дозах, угнетающих условнорефлекторный ответ, анальгетики изменяли и безусловную секрецию. Выделение слюны даже во время еды запаздывало на значительный период времени (до 30 секунд). Животные часто отказывались от еды.

Двигательно-пищевые условные рефлексы сохранялись без значительных изменений во время резкого подавления слюнных пищевых условнорефлекторных реакций.

При исследовании действия анальгетиков на двигательно-пищевые условные рефлексы у крыс и мышей было установлено, что угнетение ответов (снижение величины ответа, увеличение латентного периода без существенного влияния на дифференцировку) происходит от больших доз морфина (5—10 *мг/кг*) и промедола (2—5 *мг/кг*) (М. Д. Машковский и В. И. Ищенко 1952; Н. С. Софронов и В. К. Федоров, 1959). У собак двигательно-пищевые условные рефлексы в условиях свободного поведения не изменяются промедолом в дозах 0,5 *мг/кг* (Сюй Бин, 1955).

Двигательно-оборонительные условные рефлексы анальгетики изменяют в еще больших дозах. Так, у мышей (двухкамерная методика) промедол в дозе 5—10 *мг/кг* незначительно увеличивал латентный период ответа и только в дозе 20—25 *мг/кг* подавлял условнорефлекторный ответ (Сюй Бин, 1956а). Примерно от введения тех же доз меняется латентный период безусловной оборонительной реакции, нарушается также общая моторная функция животных. Поэтому и на основании этих опытов трудно с достоверностью утверждать, что изменения проявлений условнорефлекторной деятельности являются результатом сдвигов, происходящих только на уровне коры головного мозга. Обращает на себя внимание очень небольшой разрыв в дозах анальгетиков, угнетающих условно- и безусловнорефлекторные ответы. Дифференцировочное торможение не угнеталось (или усиливалось) даже при применении больших доз анальгетиков.

За последние годы в иностранной литературе опубликовано большое количество экспериментальных исследований, посвященных изучению психотропного действия анальгетиков (Edwards, 1959; Verhave, Owen, Robbins, 1959; Weiss, Laties, 1964; Vernier et al., 1961; Kelleher, Morse, 1964; Molinengo 1964, и др.).

Были использованы разные, сравнительно несложные методические приемы (инструментальное условное избегание, оперантное обусловливание и пр.), позволяющие производить массовые эксперименты, как правило на мелких лабораторных животных, и

применять различные варианты количественного статистического учета результатов. Собственно, все эти методы являются вариантами (как в смысле технического оснащения, так и выбора животных) классического метода условных рефлексов, впервые примененного в фармакологии сотрудниками и последователями И. П. Павлова. Такие работы имели целью, главным образом, определение самого факта действия анальгетиков на условнорефлекторные реакции и выявление сравнительной активности разных соединений этого ряда, что важно в плане поиска и отбора новых эффективных средств. Интерес к условнорефлекторным методам возник в связи с тем, что широко используемые при испытании обезболивающего эффекта методы «горячих пластинок» (hot-plate) и «отдергивания хвоста» (tail-flick) оказались неприемлемыми для отбора наиболее эффективных соединений, обладающих высокой анальгетической активностью у человека (Fraser, Harris, 1967). В большинстве случаев был найден параллелизм между относительной эффективностью отдельных анальгетиков по условнорефлекторным тестам и их клинической активностью. Но Molinengo и Ricci-Gamalero (1970) не обнаружили такого параллелизма. Отсюда ставится под сомнение предположение (Charpentier, 1966; Hill et al., 1966) о том, что анальгетические и поведенческие эффекты анальгетиков обусловлены идентичным механизмом.

Во всех методических вариантах avoidance behavior (т. е. реакция животного, возникающая в период воздействия нейтрального условнорефлекторного сигнала, предшествующего подкреплению электрическим током) легче подавляется анальгетиками, чем escape response (реакция животного в период действия электрического подкрепления, ведущая к прекращению воздействия). Последняя реакция не является собственно безусловнорефлекторной, а тоже вырабатывается предшествующей тренировкой. Хорошо тренированные животные осуществляют соответствующую реакцию еще до начала воздействия нейтрального условнорефлекторного сигнала (рефлекс на обстановку, ситуационный рефлекс), что в иностранной литературе обозначается как «вторичный условный рефлекс». При сравнении действия морфина на эти три варианта условных реакций у мышей Maffii (1959) установил, что вторичный условный рефлекс подавляется от 0,94 *мг/кг*, avoidance behavior — от 4,3 *мг/кг*, а escape response — от 15,2 *мг/кг*.

Таким образом, по условнорефлекторным тестам не обнаруживается отчетливого угнетающего действия анальгетиков в дозах меньших, чем анальгетические.

Фармакологические вещества могут изменять течение условного рефлекса в силу разных причин: а) нарушения поступления к корковому отделу анализатора условного или безусловного сигналов; б) нарушения замыкательной функции между корковыми отделами анализаторов; в) изменения тонических влияний со стороны подкорковых систем, в частности восходящей системы ретикулярной формации; г) изменений в эффекторном звене условного рефлекса.

В исследованиях цитированных выше авторов в качестве условного сигнала использовались звуковые, световые или электрокожные раздражители. Изменение условнорефлекторного ответа под влиянием анальгетиков не могло быть результатом сдвигов в восприятии условного раздражителя. Анальгетики не угнетают (или даже облегчают) различные виды чувствительности, кроме болевой (Wikler, Goodell, Wolff, 1945).

При регистрации ответных потенциалов, возникающих у ненаркотизированных животных в специфических проекционных зонах коры в ответ на периферические стимулы разной модальности (световые, звуковые, соматосенсорные), было установлено, что даже в больших дозах анальгетики не угнетают приходящих к коре сигналов, судя по первичным ответам.

О влиянии анальгетиков на замыкательную функцию между кортикальными анализаторами в системе условного рефлекса ничего не известно. О влиянии анальгетиков на интракортикальное проведение имеются лишь единичные наблюдения. Острый пик (дендритный потенциал), возникающий в коре головного мозга при стимуляции другого пункта коры морфином, не изменяется, в то время как последующие продолжительные медленные колебания, обусловленные разрядами цепочек внутрикортикальных нейронов, подавляются (Fujita, Yasuhara, Ogiu, 1953).

По общему мнению авторов, изучавших влияние анальгетиков на условные рефлексы, причина нарушения условнорефлекторной деятельности связана не столько с усилением тормозного процесса, сколько со снижением возбудимости кортикальных нейронов.

Попытки определить изменения возбудимости головного мозга (в частности, его моторных зон) под влиянием морфина прямым способом не дали определенных результатов, да и не могли их дать, так как применявшиеся методы эксперимента были слишком грубыми и не учитывали наличия разнородных и даже антагонистических по функции элементов в разных слоях коры. По ряду данных (Wikler, 1950) морфин в дозах 10—15 *мг/кг* не изменяет возбудимости коры при непосредственных электрических раздражениях, хотя одновременно наблюдаются ярко выраженные явления центрального угнетения.

Однако подавление условного рефлекса, вызываемого анальгетиками, может быть обусловлено не только прямым угнетением кортикальных нейронов или усилением процессов торможения, но и снижением тонизирующего влияния восходящей системы ретикулярной формации. Восходящая система ретикулярной формации, изменяя функциональное состояние кортикальных нейронов, способна вызвать сдвиги не только в ЭКоГ, но и в течении условных рефлексов. Показано, что электрическое раздражение ретикулярной формации и гипоталамуса значительно облегчало возникновение пищевого условного рефлекса. Как было рассмотрено выше, анальгетики вызывают значительное угнетение восходящей активирующей системы ретикулярной формации, причем как раз в том диапазоне доз, которые вызывают угнетение условнорефлекторных

ответов. Отсюда можно считать, что происходящие под влиянием анальгетиков сдвиги условнорефлекторной деятельности в значительной степени связаны с действием этих веществ на подкорковые системы.

При изучении действия фармакологических препаратов на условные рефлексы следует учитывать возможность действия вещества на эффекторное звено условнорефлекторной реакции. Для двигательно-пищевых и двигательно-оборонительных реакций таковым являются моторные зоны мозга. При определении влияния анальгетиков на моторные реакции, вызванные раздражением двигательных зон коры головного мозга, нами было установлено, что в сравнительно небольших дозах морфин, промедол, фенадон уменьшают величину ответа и увеличивают латентный период двигательной реакции (А. В. Вальдман, 1958б). В опытах на ненаркотизированных кроликах производилось раздражение двигательной зоны коры и регистрация скрытого периода ответной реакции по методу В. В. Закусова. Через кости черепа в заднюю треть regio praecentralis agranularis вводился концентрический биполярный электрод, дающий локальную область раздражения, так что ответная реакция проявлялась только флексией контралатеральной задней конечности. Скрытый период двигательного ответа при раздражении нисходящих путей колебался в наших опытах около 40—60 *мсек*. Под влиянием анальгетиков происходило значительное удлинение латентного периода. Морфин удлинял скрытое время двигательного ответа при стимуляции моторных зон коры в дозах 2—5 *мг/кг* и выше. Фенадон оказывал более выраженное действие от введения в дозе 0,5 *мг/кг* (латентный период возрастал на 10—12 *мсек*), а при 1 *мг/кг* — более чем на 20 *мсек*. По данным Сюй Бина (1955), промедол обладал таким действием в дозах 0,5—1 *мг/кг*.

Таким образом, угнетение кортикальных моторных реакций происходит под влиянием анальгетиков в том же диапазоне доз, что и угнетение двигательных условнорефлекторных реакций. Это следует учитывать при оценке действия анальгетиков на высшую нервную деятельность, изучаемую методом двигательных условных рефлексов. Поскольку передача с моторных зон коры на мотонейроны спинного мозга осуществляется не непосредственно, а при участии вставочных нейронов, в основе этих сдвигов, очевидно, лежит способность анальгетиков угнетать полисинаптические реакции.

Следовательно, в дозах, вызывающих угнетение двигательно-пищевых и двигательно-оборонительных условных рефлексов, анальгетики существенно изменяют процессы, происходящие в эффекторном звене двигательного анализатора. Именно потому так мал, по данным отдельных авторов, интервал между дозами, меняющими латентный период условных и безусловных реакций. Однако влияние анальгетиков на эффекторное звено условной реакции не может являться основной причиной изменения условных рефлексов, так как последние могут угнетаться и без значительных нару-

шений безусловнорефлекторных ответов (особенно при регистрации вегетативных реакций).

При изучении действия анальгетиков на условные рефлексы было установлено (М. Х. Старобинец, 1952; М. М. Ленкевич, 1952, 1953а, б; Сюй Бин, 1955), что пороговые или подпороговые анальгетические дозы морфина, промедола, фенадона ускоряют угашение условного рефлекса. Отсюда можно заключить, что анальгетики усиливают или ускоряют развитие внутреннего торможения.

Феномен угашения ориентировочного рефлекса, по И. П. Павлову, не отличается от угашения условного рефлекса и по своей сущности также является проявлением внутреннего торможения. С целью изучения действия анальгетиков на эти процессы мы использовали электроэнцефалографический компонент ориентировочной реакции — реакцию активации или десинхронизации ЭКоГ (А. В. Вальдман, 1961в). Уже давно было замечено, что блокада основного ритма мозга, обусловленная внешними стимулами, постепенно ослабевает при повторении этих стимулов. Уменьшение электроэнцефалографического компонента ориентировочной реакции получило название привыкания или адаптации реакции активации. Это явление отличается от сенсорной адаптации рецепторов или аккомодации нервов временными характеристиками, так как возникает при отставлении стимулов с интервалами в несколько минут и сохраняется до нескольких дней. При повторении раздражителя адаптируется не только электроэнцефалографический компонент, но и все прочие проявления ориентировочной реакции. В этом случае говорят об угашении ориентировочного рефлекса.

Наши наблюдения производились на кроликах, помещаемых в затемненную камеру, ограничивающую свободное движение животного. Отведение ЭКоГ осуществлялось биполярно от поверхности мозга посредством электродов, фиксированных в костях черепа. Реакция активации вызывалась звуковым раздражением (чистый тон определенной частоты от звукового генератора). Продолжительность звукового раздражения обычно равнялась 5 секундам.

В ЭКоГ кролика в ответ на звуковое раздражение появляется высокочастотная низкоамплитудная активность (десинхронизация ЭКоГ) с более или менее резко выраженной следовой реакцией. Одновременно обнаруживаются и другие компоненты ориентировочной реакции в виде движения глазных яблок, ушей и пр. В различных опытах продолжительность следовой десинхронизации, обнаруживаемой после первого пятисекундного звукового раздражения (чистый тон 60 или 200 *гц*), колебалась от 10 до 20 секунд. По мере повторения звукового раздражения величина ее постепенно уменьшалась. К 15—20-му звуковому раздражению величина следовой десинхронизации колебалась в пределах 2—4 секунд. В конце концов, через 30—40 повторений одного и того же звукового тона наступала полная адаптация, и дальнейшие пробы не вызывали в ЭКоГ никаких сдвигов. Такое состояние принималось нами за

полное угашение электроэнцефалографического компонента ориентировочного рефлекса.

Развитие процесса угашения осуществляется очень специфично. На фоне полной адаптации к данному раздражению (звук определенного тона) всякий иной внезапный раздражитель (звук другого

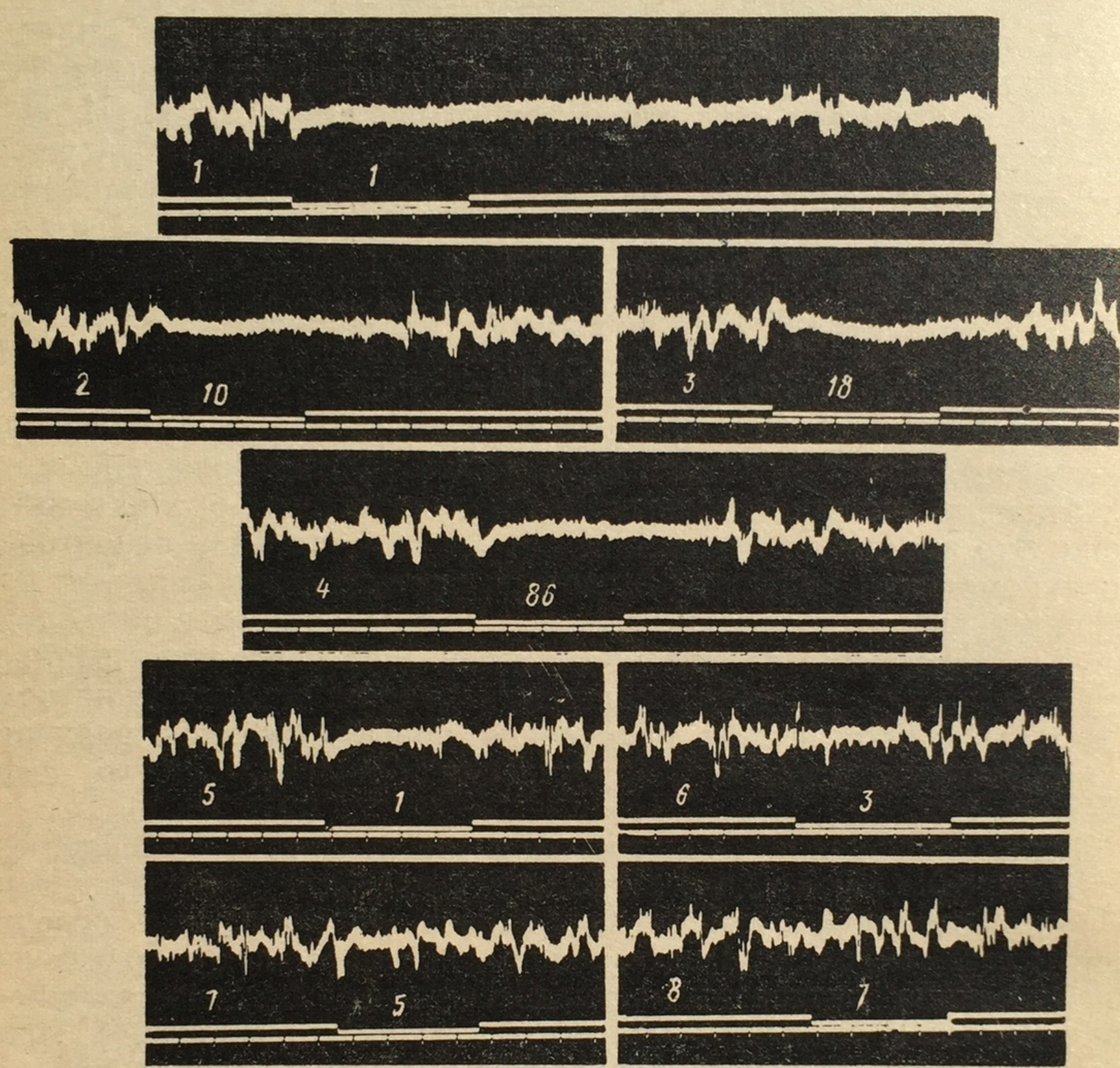


Рис. 48. Ускорение угашения ориентировочной реакции по ЭКоГ под влиянием анальгетических доз морфина.

1, 2, 3, 4 — отсутствие угашения ориентировочной реакции при повторении звукового стимула до 86 раз; *5, 6, 7, 8* — быстрое развитие угашения у того же кролика после введения 0,3 *мг/кг* морфина. Цифры на отметке раздражения — число повторений ориентировочного сигнала.

тона, свет, боль) вызывал типичную реакцию активации с длительной следовой десинхронизацией. Вслед за действием нового раздражителя остается более или менее продолжительный период «растормаживания», т. е. последующее применение полностью адаптированного ранее звукового тона вновь вызывает появление десинхронизаций в ЭКоГ. Этот период снова сменяется быстро развивающимся угашением ориентировочной реакции.

В пороговых анальгетических дозах морфин (0,5 *мг/кг*) и промедол (0,25 *мг/кг*) ускоряли развитие угашения (адаптации) реак-

ции активации. Сами по себе эти дозы анальгетиков не подавляли десинхронизации при звуковом раздражении. На рис. 48 приводятся осциллограммы, показывающие динамику развития процесса адаптации до и после введения 0,3 *мг/кг* морфина. В этом опыте звуковое раздражение, примененное у легко возбудимого кролика до 86 раз, не приводило к угашению электроэнцефалографического компонента ориентировочного рефлекса, который оставался так же выражен, как и при применении первых проб. После введения морфина первый (т. е. 87-й) звуковой стимул вызвал обычную десин-

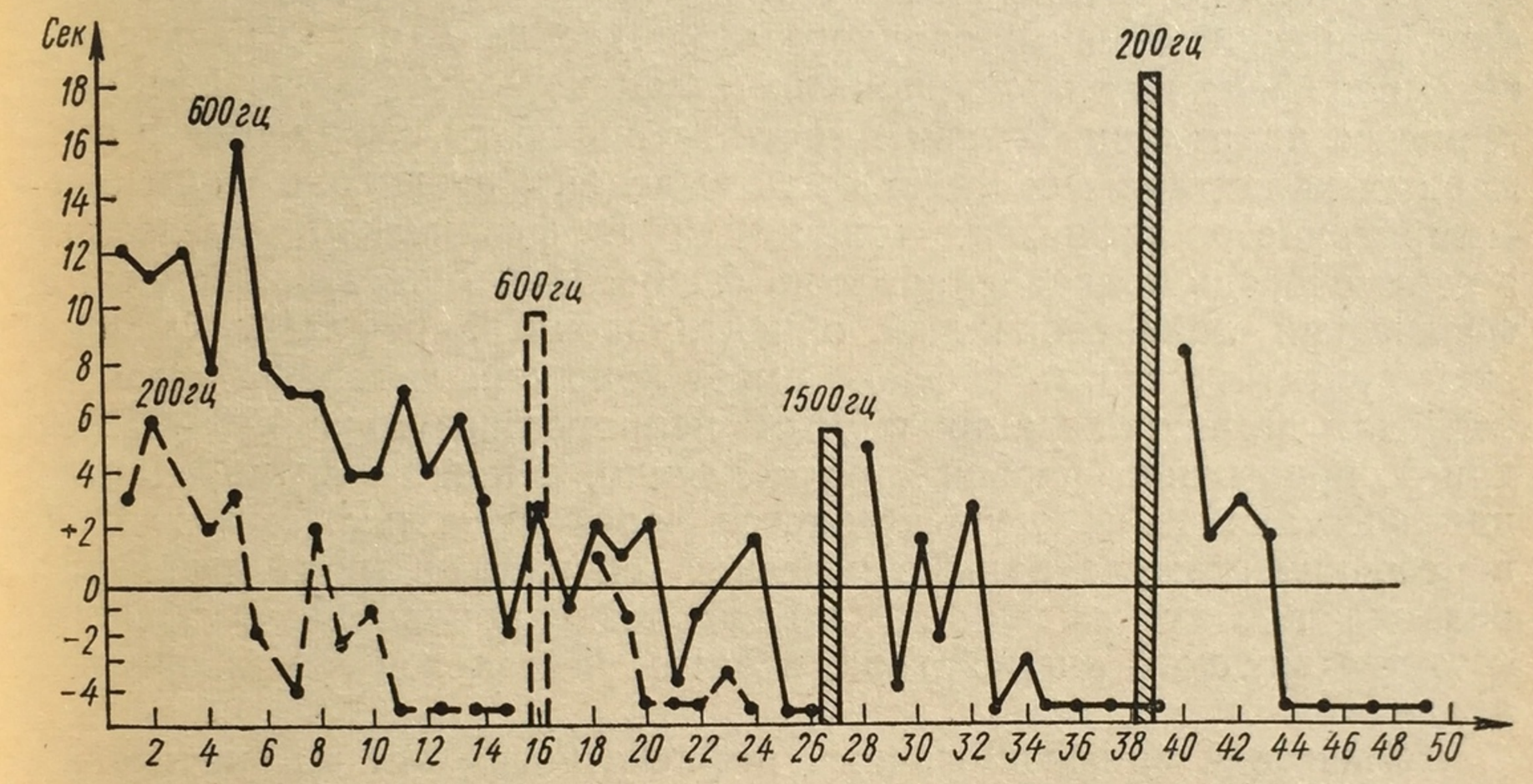


Рис. 49. Влияние морфина на угашение электроэнцефалографического компонента ориентировочного рефлекса.

Сплошная линия — динамика развития угашения ориентировочной реакции при повторении звукового раздражения (600 *гц*); заштрихованный столбик — растормаживающее влияние звукового стимула другого тона. Пунктир — то же на фоне действия морфина 0,8 *мг/кг* при повторении звукового раздражения (200 *гц*). По оси абсцисс — число повторений звукового сигнала. По оси ординат — вверх от нулевой линии — величина следовой десинхронизации в *сек.*; вниз — исчезновение десинхронизации за соответствующее время до окончания звукового стимула (5 *сек*).

хронизацию, третье-пятое раздражение (88—90) сопровождалось уже меньшими сдвигами в ЭКоГ, а на седьмом повторении (91-й стимул) как биоэлектрические, так и двигательные проявления ориентировочного рефлекса полностью угасали.

В графической форме на рис. 49 представлен результат другого опыта. Угашение ориентировочной реакции в этом случае развилось через 25 повторений звукового раздражителя (600 *гц*). На том же графике отражено растормаживающее влияние звукового сигнала 1500 и 200 *гц* с последующим быстрым повторным угашением. После введения морфина в дозе 0,8 *мг/кг* угашение ориентировочной реакции на неадаптированный раздражитель (200 *гц*) наступило уже через 10 повторений. Применение первого звукового тона — 600 *гц* после введения морфина не было целесообразным, так как к нему наступало полное привыкание.

Принципиально однотипный эффект оказывал и промедол. Однако диапазон дозировок, в которых этот анальгетик ускорял угашение реакции активации, не изменяя ее проявления при однократных раздражениях, был значительно меньшим. Так, угашение ориентировочной реакции ускорялось при введении в дозах 0,25—0,3 *мг/кг*, а реакция активации блокировалась при 0,5—0,7 *мг/кг*.

Угашение ориентировочной реакции, в частности на звуковые стимулы при их повторении, не связано с подавлением проведения в первичных афферентных путях к сенсорной коре. Проведение возбуждения по специфическим афферентным путям во время полного угашения ориентировочного рефлекса не изменяется. Удаление специфических проекционных полей коры также не изменяет процесса адаптации. В зависимости от внешнего выражения и временных характеристик могут быть выделены несколько форм ориентировочного рефлекса: тонический и фазический, последний в свою очередь подразделяется на фазический генерализованный и фазический локализованный ориентировочный рефлекс. Фазический ориентировочный рефлекс имеет короткий латентный период, следовая десинхронизация в ЭКоГ непродолжительна (10—15 секунд), привыкание развивается медленно, а при развитии адаптации восстановление осуществляется через несколько минут. При повторении стимула раньше исчезает генерализованная десинхронизация при сохранении локальной десинхронизации в области соответствующего анализатора, а затем исчезает и локальная реакция.

Тонический ориентировочный рефлекс возникает со значительным латентным периодом, десинхронизация может продолжаться до нескольких минут, адаптация развивается очень быстро, а восстановление может затянуться до нескольких дней.

Для звуковых стимулов фазическая реакция осуществляется через медиальное коленчатое тело и диэнцефалический компонент активирующей системы, в частности неспецифические ядра зрительных бугров.

Тоническая реакция обусловлена каудальными отделами ретикулярной формации. Поскольку первичные афферентные пути и сенсорная кора не ответственны за возникновение феномена адаптации, то, очевидно, он связан с мультисинаптической системой ретикулярной формации и медиального таламуса.

В наших опытах мы регистрировали в ЭКоГ в основном фазическую генерализованную реакцию, поэтому угашение электроэнцефалографического компонента ориентировочного рефлекса при повторении звуковых стимулов обусловлено развитием торможения в перечисленных выше субстратах. Повторение сигнала влечет за собою углубление торможения в ретикулярной формации, так как вслед за реакцией десинхронизации, вызванной этим стимулом, углубляются и увеличиваются медленные колебания, а у животного наступает (или углубляется) сон.

Морфин (0,5 *мг/кг*) и промедол (0,15 *мг/кг*), по нашим данным, ускоряют угашение ориентировочного рефлекса. Очевидно, эти ве-

щества способствуют более быстрому развитию внутреннего торможения, в частности в системе ретикулярной формации.

Совершенно противоположное изменение высшей нервной деятельности происходит при применении небольших доз анальгетиков, в 50—100 раз меньших, чем анальгетические дозы. Величина ответной условнорефлекторной реакции при этом возрастает на 50—100%, значительно укорачивается латентный период ответа, ускоряется выработка новых условных рефлексов. У мышей морфин и фенадон в малых дозах уменьшают латентный период и время выработки двигательно-оборонительного условного рефлекса и замедляют его угасание, что указывает на преобладание процессов возбуждения (М. Х. Старобинец, 1952).

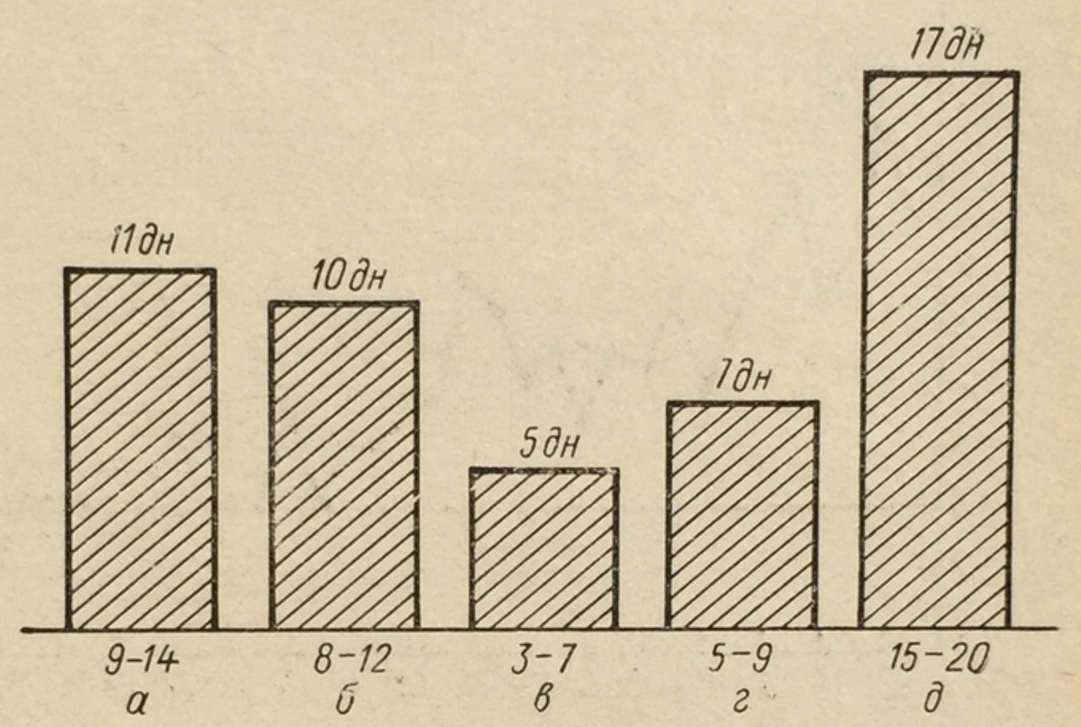


Рис. 50. Влияние промедола на скорость выработки положительного условного рефлекса (по Сюй Бин, 1955).

Столбики — средние данные пяти опытов. Цифры под столбиками — границы колебаний скорости выработки условного рефлекса (в днях) по отдельным опытам; *а* — контрольная группа; *б* — введение изотонического раствора; *в* — введение промедола в дозе 0,1 *мг/кг*; *г* — промедол в дозе 1 *мг/кг*; *д* — промедол в дозе 5 *мг/кг*.

Анализируя влияние фенадона на различные условные рефлексы, М. М. Ленкевич (1952, 1953а, б) показал, что в малых дозах этот анальгетик увеличивает величину ответной реакции, уменьшает скрытый период ее, нарушает дифференцировку, замедляет угашение условного рефлекса, т. е. увеличивает возбудимость корковых нейронов. Промедол в малых дозах ускоряет в 2 раза скорость выработки условного рефлекса у мышей (рис. 50), уменьшает в $1^1/_2$—2 раза его скрытый период, замедляет скорость угашения, но не нарушает дифференцировки (Сюй Бин, 1956а, б).

Все эти явления свидетельствуют о повышении возбудимости коры головного мозга. Дифференцировочное торможение не изменяется или, по некоторым данным, нарушается, что объясняется относительным ослаблением тормозного процесса, вследствие повышения возбудимости коры. В малых дозах анальгетики также замедляют угашение условных рефлексов.

При исследовании влияния морфина и промедола на угашение электроэнцефалографического компонента ориентировочного рефлекса нами была показана та же закономерность (А. В. Вальдман, 1961б). Так, если на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса ввести морфин или промедол в дозе 0,01—0,015 *мг/кг*, то звуковой раздражитель прежнего тона и интенсивности вновь вызывает в ЭКоГ типичную реакцию активации и производит некоторую десинхронизацию фоновой ЭКоГ.

Рис. 51 иллюстрирует высказанные выше закономерности. Угашение ориентировочной реакции в этом опыте развилось после 47 повторений звукового тона (200 *гц*). При этом не наступало понижения возбудимости звукового анализатора, так как дифференцировочный раздражитель (500 *гц*) вызывал диффузную десинхронизацию. На этом фоне промедол в дозе 0,015 *мг/кг* несколько уменьшил медленный компонент ЭКоГ и восстановил появление ориентировочной реакции на ранее угашенный раздражитель. Восстановление угашенного ориентировочного рефлекса малыми дозами анальгетиков не являлось следствием растормаживающего

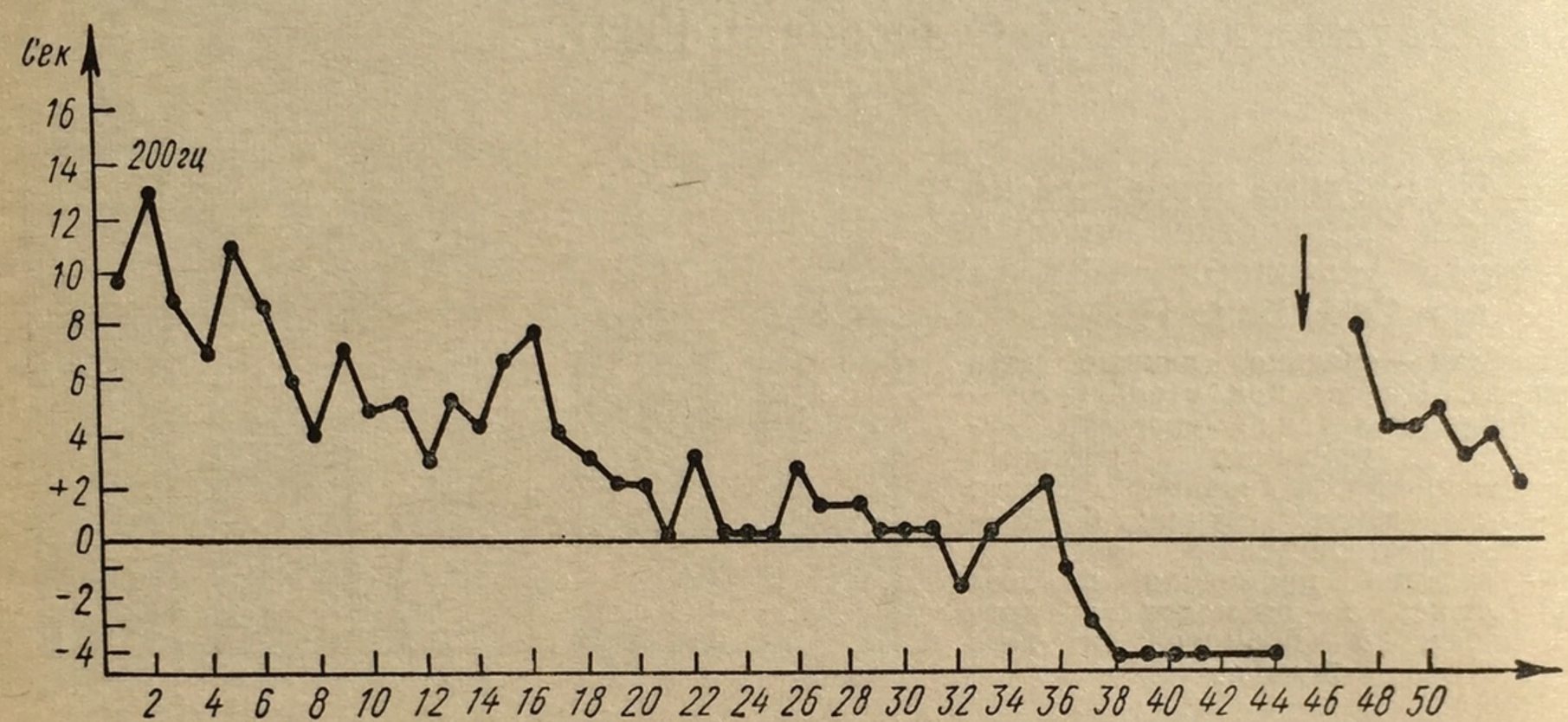


Рис. 51. Растормаживающий эффект малой дозы промедола на фоне полностью угашенного ориентировочного рефлекса.

По оси абсцисс — число повторений звукового сигнала; по оси ординат вверх от нулевой линии — величина следовой десинхронизации ЭКоГ в секундах; вниз — исчезновение десинхронизации за соответствующее время до окончания звукового стимула (5 *сек*). Стрелка — момент введения промедола в дозе 0,015 *мг/кг*.

действия самой процедуры инъекции (если оно и имело место, то продолжалось очень коротко), так как контрольные введения физиологического раствора не сопровождались аналогичным явлением.

Из литературных данных известно, что имеется обратная зависимость между скоростью угашения ориентировочного рефлекса и выработкой условного рефлекса. Чем в меньшей степени индифферентный стимул вызывает десинхронизацию коры, тем больше требуется подкреплений для выработки условной связи. Очевидно, в этом факте и приходится видеть причину более быстрой (легкой) выработки условного рефлекса при применении очень небольших доз анальгетиков.

Возникает вопрос, является ли задержка угашения ориентировочного рефлекса малыми дозами анальгетиков следствием прямого возбуждения восходящей активирующей системы ретикулярной формации или это следствие «растормаживания», «высвобождения», снятия каких-то тормозящих влияний на эти системы?

Никаких прямых данных по этому вопросу мы не имеем. Однако по аналогии с другими изученными в нашей лаборатории феноменами, где анальгетики оказались эффективными в отношении подавления различных видов центрального торможения (реципрокное, сеченовское, нисходящее торможение с ретикулярной формации, внешнее торможение условных рефлексов), мы склонны придерживаться второго объяснения.

Учитывая наличие реципрокных отношений между каудальными отделами ретикулярной формации ствола и диэнцефалической системой, с которой связано формирование фазической ориентировочной реакции, можно представить растормаживающее действие малых доз анальгетиков как результат частичного угнетения ретикулярной формации мозгового ствола.

Анальгетики способны не только угнетать условные рефлексы, но восстанавливать их в случае нарушения (срыва) высшей нервной деятельности. Двигательно-пищевой условный рефлекс у кошек полностью угнетался от введения морфина в дозе 1 *мг/кг*. Однако если у того же животного вырабатывался экспериментальный невроз, при котором нарушались прежние реакции, то морфин в той же дозе восстанавливал их (Wikler, Masserman, 1943). В аналогичных опытах Wikler (1948) наблюдал у собак устранение невротических явлений от введения морфина и метадона. Невроз появлялся у животных при выработке дифференцировки на близкие по звучанию тоны.

По нашим данным (А. В. Вальдман, 1957, 1960а, б, 1962б), анальгетики в определенном диапазоне доз способны устранять внешнее торможение условных рефлексов. У мышей вырабатывался двигательный оборонительный условный рефлекс по двухкамерной методике. Безусловным раздражителем служил электрический ток, подаваемый на пластины дна камеры, условным — звонок, который включался за 5 секунд до подкрепления. Регистрировалось время от начала действия раздражителя (условного или безусловного) до перебежки мыши в другую половину камеры. После выработки прочного условного рефлекса у мышей вызывался асептический перитонит. Это сопровождалось либо полным нарушением условных рефлексов с одновременным значительным возрастанием латентного периода безусловного ответа, либо увеличением скрытого периода условной реакции. На таком фоне исследовалось действие разных доз анальгетиков. Типичные результаты, полученные в этих экспериментах, представлены на рис. 52.

На фоне сильного угнетения не только условных, но и безусловных реакций морфин полностью восстанавливал исходную величину латентного периода условного рефлекса. По мере разрушения вещества этот эффект ослабевал. Характер действия анальгетика зависел от введенной дозы: в малых дозах морфин устранял торможение двигательного оборонительного условного рефлекса, укорачивая скрытый период условного и безусловного рефлексов. В больших дозах морфин угнетал эти рефлексы, способствуя углублению торможения (табл. 18).

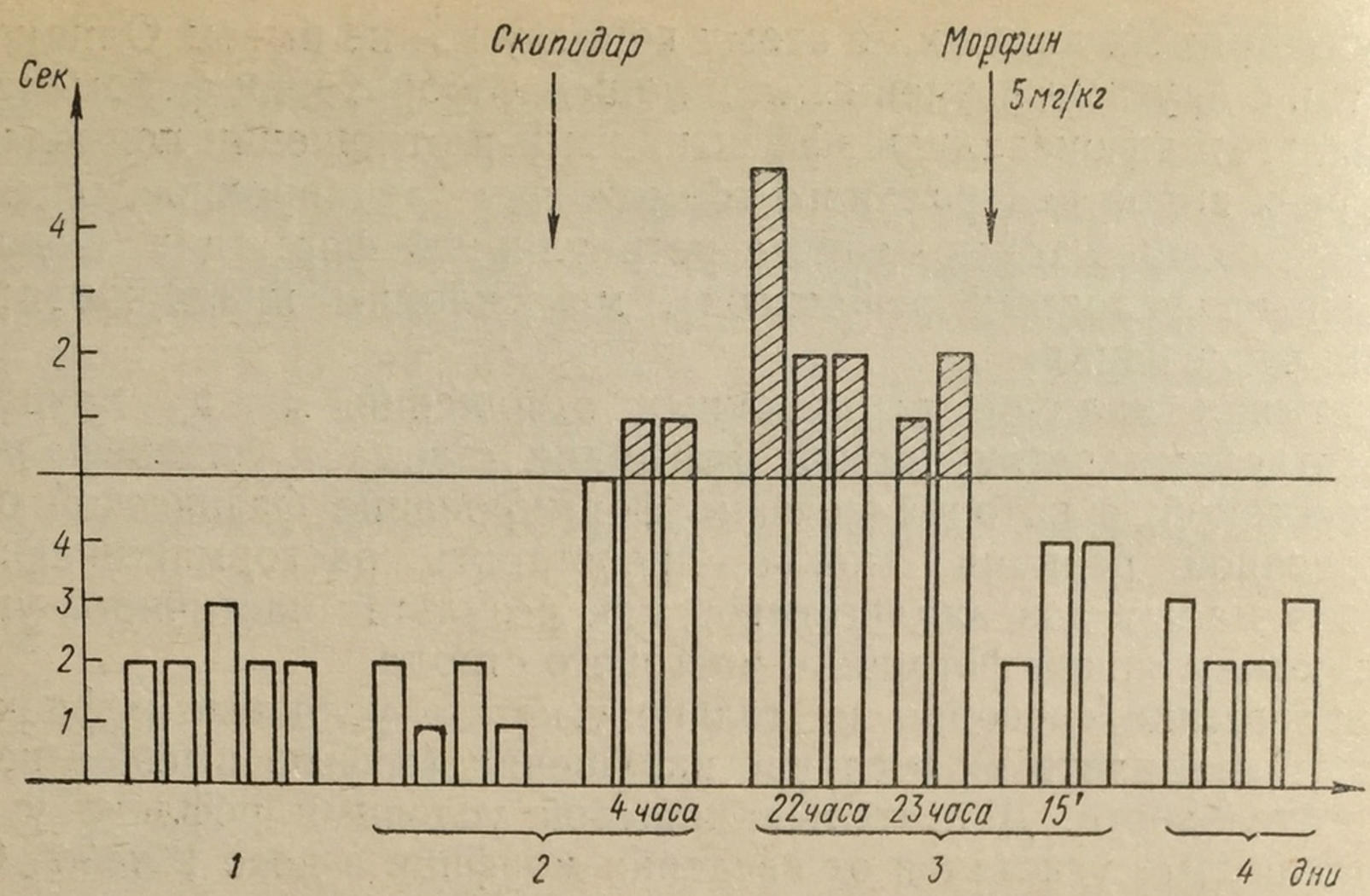


Рис. 52. Восстановление заторможенного условного рефлекса под влиянием морфина в дозе 2,5 *мг/кг*.

Белые столбики — скрытый период условного рефлекса (в случаях, когда 5-секундное условное раздражение — звонок — не давало ответа, включался безусловный раздражитель — ток); заштрихованные столбики — скрытый период безусловного рефлекса. Цифры под столбиками — время, прошедшее после последней инъекции (в часах и днях). Торможение условного рефлекса вызвано внутрибрюшинным введением скипидара.

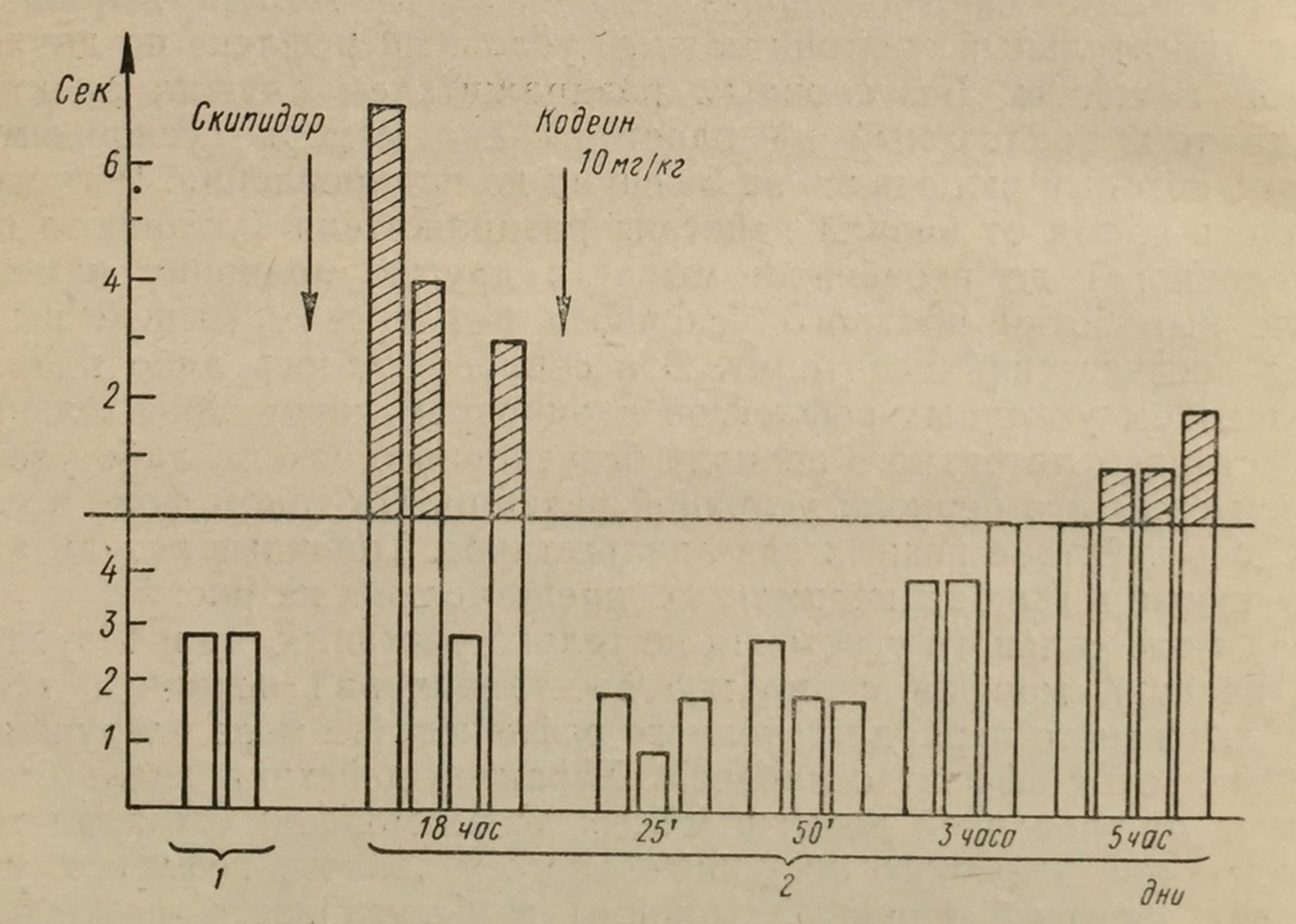


Рис. 53. Восстановление заторможенного условного рефлекса кодеином.

Обозначения те же, что на рис. 52.

ТАБЛИЦА 18

Влияние различных доз морфина на скрытый период заторможенного условного (безусловного) рефлекса при асептическом перитоните

Изменение скрытого периода	Дозы морфина (*мг/кг*)				Всего опытов
	1	2,5	5	10	
	число опытов	число опытов	число опытов	число опытов	
Укорочение	5	18	10	3	36
Без изменения	1	4	15	2	22
Удлинение	—	1	14	11	26
Итого . . .	6	23	39	16	84

Аналогичным действием обладали промедол (0,25—0,5 *мг/кг*) и кодеин (5—10 *мг/кг*). В опыте, представленном на рис. 53, через 18 часов после внутрибрюшинного введения скипидара развилось резкое торможение не только условного, но и безусловного рефлексов. На этом фоне кодеин уже через 25 минут вызывал восстановление условного рефлекса, причем скрытый период его несколько уменьшился. Затем в течение 3—4 часов скрытый период условного рефлекса постепенно возрастал, так что через 5 часов после введения кодеина рефлекс снова был заторможен, одновременно возрос латентный период безусловного рефлекса.

При сопоставлении доз анальгетиков, устраняющих торможение условного рефлекса при асептическом перитоните с дозами, угнетающими этот условный рефлекс, и пороговыми анальгетическими дозами можно видеть, что растормаживающее влияние анальгетиков проявляется в дозах, меньших, чем анальгетические (табл. 19).

ТАБЛИЦА 19

Дозы анальгетиков, вызывающие изменения условных рефлексов и анальгезию у мышей

Препараты	Дозы (*мг/кг*)		
	устраняющие торможение условного рефлекса при воспалении внутренних органов	вызывающие угнетение двигательно-оборонительного условного рефлекса	вызывающие анальгезию (по методу Haffner)
Морфин	1—2,5	5—10	7,5
Промедол	0,25—0,5—1	5	1
Кодеин	5—10	40	30—40

Торможение условного рефлекса при длительном интероцептивном раздражении можно рассматривать как частный случай внешнего торможения. Приводя примеры подобного торможения, И. П. Павлов (1927) указывал, в частности, что воспалительная реакция в полости рта у собаки приводит к задерживанию условного рефлекса на период всего течения патологического процесса (постоянный тормоз). Он подчеркивал, что внешнее торможение условных рефлексов очень сходно с внешним торможением безусловных рефлексов и по механизму своего развития является одним из проявлений отрицательной индукции. Таким образом, в зависимости от дозы анальгетики могут либо устранять, либо углублять внешнее торможение условного рефлекса.

Изучая эффективность ряда психотропных средств при условном торможении (conditioned supression), Hill, Bell и Wikler (1967) установили, что только анальгетики (морфин, метадон и меперидин) устраняли эту разновидность торможения, и связывают такое действие с прямым влиянием анальгетиков на интранейрональные механизмы.

Глава IV

АНАЛЬГЕТИКИ И МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА АНАЛЬГЕТИКОВ И АНАЛЬГЕЗИЯ

Состояние вегетативной нервной системы имеет существенное влияние на перцепцию боли. Анальгезия, возникающая при резких нейро-вегетативных сдвигах, в конечном счете обусловлена либо действием высвобождающихся медиаторов, либо активностью ферментных систем, связанных с их синтезом или разрушением. Яркие вегетативные проявления возникают у толерантных к анальгетикам людей и животных в период абстиненции. В связи с вышеизложенным специального рассмотрения заслуживает вопрос о взаимодействии анальгетиков с медиаторными системами мозга.

Ряд экспериментальных данных свидетельствует о способности холиномиметических веществ угнетать реакции животных на ноцицептивные раздражения. Показана корреляция между дозами холиномиметиков, проявляющих анальгетическую активность и блокирующих реакцию активации ЭКоГ. Подробное изучение антиноцицептивной активности серии холиномиметических средств — третичных аминов (окситреморин, ареколин, RS-86) и четвертичных аммониевых оснований (карбахолин) — было осуществлено Metyš и соавторами (1969) на мышах, крысах и кроликах с применением ряда методов определения анальгетической активности. Выявлена значительная обезболивающая активность исследованных соединений. Наиболее сильно подавлялись те проявления ноцицептивных реакций, которые интегрируются диэнцефалическим уровнем.

При внутрижелудочковом введении холиномиметиков их действие развивалось особенно скоро и интенсивно, что позволило считать субстратом действия этих соединений прилежащие перивентрикулярные структуры. Морфин при внутрижелудочковом введении также действует быстро и интенсивно: в 200—500 раз активнее, чем при внутривенном введении (Herz et al., 1968). Распространение меченного по C^{14} изотопа морфина при таком пути введения обнаруживается в поверхностных структурах стенки III желудочка в пределах 1—2 *мм* (Teschemacher et al., 1968).

Из сопоставления таких данных авторы предполагают, что субстрат действия анальгетиков и холиномиметических веществ может быть сходным или идентичным, но это вовсе не свидетельствует об общности механизма действия обоих классов соединений. Антиноцицептивное действие холиномиметиков предупреждается атропином, обезболивающее действие анальгетиков — налорфином, но не наоборот.

При сопоставлении анальгетической активности холиномиметических средств и их способности угнетать холинэстеразу было отмечено (Frommel et al., 1962), что соединения, быстро гидролизуемые холинэстеразой, дают слабый обезболивающий эффект. Холиномиметики, стойкие по отношению к холинэстеразе или сами ее угнетающие, дают более выраженный сдвиг болевого порога. Со времени исследования F. Bernheim и M. Bernheim (1936), показавших способность морфина угнетать холинэстеразу мозга in vitro в очень малых концентрациях ($8 \cdot 10^{-6}$) и высказавших предположение, что отдельные проявления фармакологического действия морфина могут быть связаны с аккумуляцией ацетилхолина в мозге, в течение многих лет дебатировался вопрос о связи обезболивающего эффекта препаратов опия с их антихолинэстеразными свойствами. Было показано, что и in vivo морфин угнетает активность холинэстеразы как сыворотки (Slaughter, Lackey, 1940), так и мозга (Eadie et al., 1948). Отмечено, что при увеличении дозы морфина от 5 до 400 *мг/кг* степень угнетения холинэстеразы мозга не нарастает. В то же время многие авторы (Young et al., 1955; W. Schaumann, 1959; Hano et al., 1964) не обнаружили угнетающего эффекта морфина на холинэстеразу мозга в условиях целостного организма и заключили, что сдвиги уровня ацетилхолина мозга не имеют непосредственного отношения к анальгезии.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что антихолинэстеразные вещества, особенно прозерин, усиливают анальгетическое и токсическое действие морфина (Slaughter, Munsell, 1950; Komlos, Porszasz, Knoll, 1950). Однако подобные факты еще недостаточны для заключения о связи антихолинэстеразных свойств с анальгезией. Что касается потенцирования токсического эффекта (гибель от нарушения дыхания) в случае комбинации морфина с прозерином, то он является результатом сочетания центрального угнетающего действия морфина на дыхательный центр и периферического действия прозерина в области нервно-мышечных синапсов дыхательных мышц. Физостигмин проявляет не синергизм, а антагонизм в отношении депримирующего эффекта морфина на дыхание (W. Schaumann, 1959) и значительно слабее потенцирует анальгетический эффект.

При более детальном изучении влияния ряда анальгетиков на холинэстеразу плазмы и эритроцитов оказалось, что нет параллелизма между степенью угнетения этого фермента и выраженностью обезболивающего действия разных соединений (Foldes et al., 1959). Сочетание морфина и прозерина усиливает анальгезию, но не приводит к возрастанию степени угнетения холинэстеразы (Knoll, Komlos, Porszasz, 1951; Schaumann, 1959). Не только морфин, но и его антагонисты — налорфин, леваллорфан — угнетают холинэстеразу почти в той же степени.

Различные антихолинэстеразные вещества оказывают неоднотипное влияние при комбинации с анальгетиками. Так, прозерин значительно сильнее потенцирует эффект морфина, чем физостигмин. Но в то же время физостигмин сильнее усиливает болеуто-

ляющее действие лидола, чем прозерин. Тетраэтилпирофосфат — очень сильный ингибитор холинэстеразы — вообще не потенцирует действия анальгетиков. Чем сильнее анальгетик, тем в меньшей степени его действие потенцируется прозерином. Анальгетический эффект морфина усиливается не только ингибиторами холинэстеразы, но и ганглиоблокирующими средствами (спартеином, пентамином, гексаметонием, ТЭА), атропином в комбинации с прозерином, холином (Komlos, Knoll, 1952), холиномиметическими веществами — карбахолином и пилокарпином (Porszasz, Knoll, Komlos, 1951).

Все исследования по определению потенцирующего действия антихолинэстеразных или холиномиметических средств на анальгетическую активность морфина производились на мышах и крысах, главным образом, с применением теплового раздражения (метод hote plate), в основе которого лежит спинальная защитная рефлекторная реакция. Поэтому потенцирование эффекта морфина может быть следствием изменения двигательной активности животного, но не прямым результатом усиления анальгезии. Более адекватным методом выявления обезболивающего действия является метод суммации импульсов, предложенный В. В. Закусовым (1940, 1947), а также видоизмененный метод Hardy, Wolff, Goodell (1940), основанный на том же принципе (Б. И. Легостев, 1961). В связи с этим в нашей лаборатории В. А. Цырлиным (1961) было изучено влияние разных доз прозерина на болеутоляющее действие анальгетиков у кроликов с применением обоих вышеобозначенных методов изучения анальгетического действия.

ТАБЛИЦА 20

Влияние прозерина на анальгетическую активность морфина

Морфин (*мг/кг*)	Прозерин (*мг/кг*)	Продолжительность анальгезии в минутах
—	0,005	0
—	0,0075	0
—	0,01	0
—	0,015	0
—	0,02	0
0,25	—	0
0,25	0,0075	31 (29,6 ± 32,4)
0,25	0,015	0
0,5	—	34 (30,6 ± 37,4)
0,5	0,005	74 (60,3 ± 87,7)
0,5	0,0075	57 (53,1 ± 60,9)
0,5	0,01	33 (30,5 ± 35,5)
0,5	0,015	25 (24 ± 26)
0,5	0,02	12 (8,5 ± 15,5)
0,75	—	65 (43,5 ± 86,5)
0,75	0,015	30 (26,2 ± 33,5)

Прозерин в дозах от 0,005 до 0,02 *мг/кг* не проявлял анальгетического эффекта. Минимальная (пороговая) доза морфина, вызывающая снижение болевой чувствительности на 30—40 минут, равнялась 0,5 *мг/кг*. В дозе 0,25 *мг/кг* морфин заметного анальгетического эффекта не оказывал. Однако при совместном применении этой дозы морфина с прозерином (0,0075 *мг/кг* внутривенно через 30 секунд после введения морфина) наблюдается отчетливое обезболивающее действие, сила и длительность которого соответствует болеутоляющему действию пороговой дозы морфина (табл. 20).

Комбинированное применение пороговой дозы морфина с малыми дозами прозерина (0,005—0,0075 *мг/кг*) вызывает удлинение обезболивающего эффекта, не оказывая влияния на интенсивность анальгезии. При увеличении дозы прозерина до 0,01 *мг/кг* комбинированное его применение вместе с морфином анальгетическую активность последнего не изменяет. Сочетанное введение больших доз прозерина (0,015—0,02 *мг/кг*) с морфином (0,5 *мг/кг*) вызывает, наоборот, укорочение обезболивающего эффекта. Это наблюдается и при применении сверхпороговой дозы морфина (0,75 *мг/кг*). Если сам морфин в такой дозе вызывает изменение суммации импульсов в течение 60—70 минут, то при сочетании его с прозерином (0,015 *мг/кг*) анальгетический эффект сокращается до 25—30 минут (рис. 54).

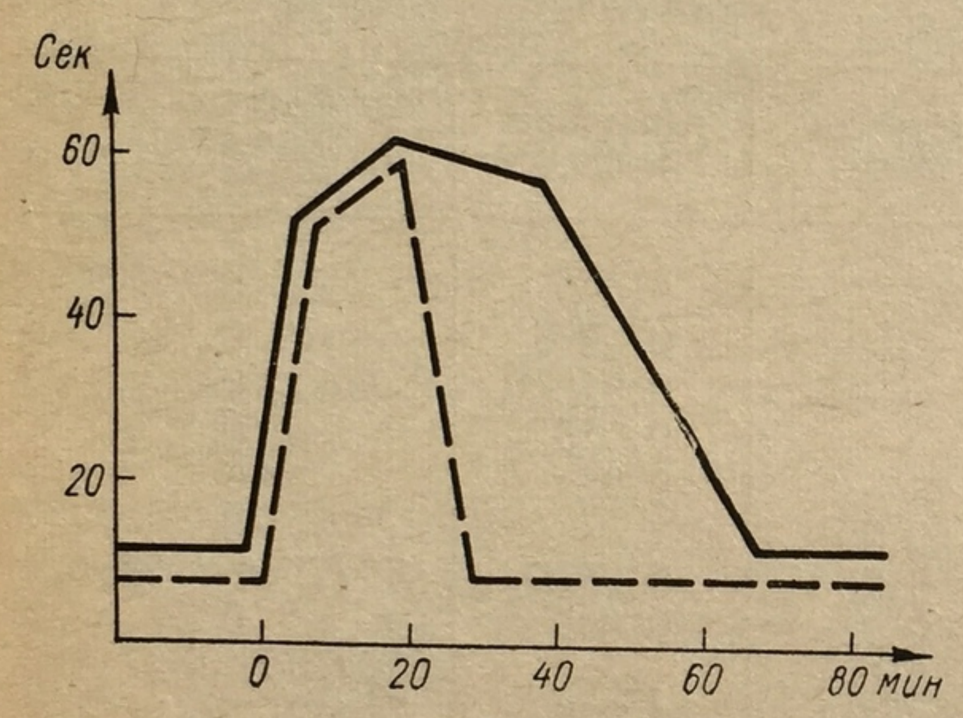


Рис. 54.

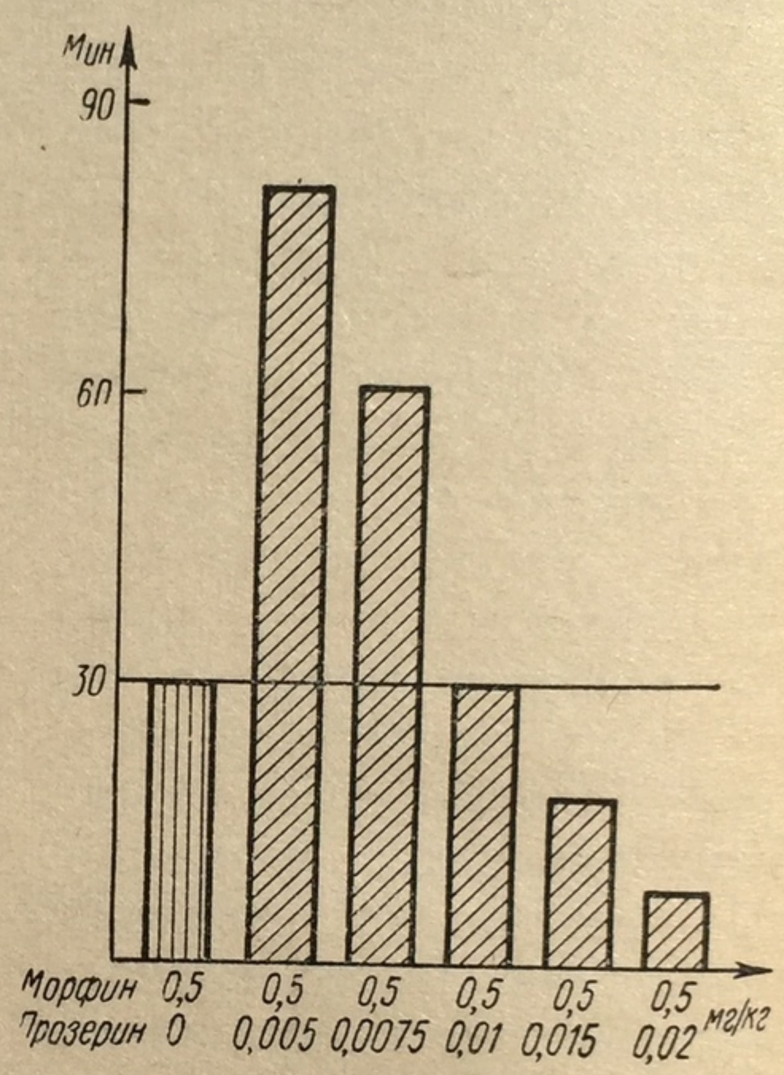


Рис. 55.

Рис. 54. Влияние прозерина на силу и длительность анальгезии, вызываемой морфином.

Сплошная линия — морфин в дозе 0,75 *мг/кг*; пунктир — морфин (0,75 *мг/кг*) и прозерин (0,015 *мг/кг*). По оси абсцисс — время от момента введения вещества в минутах (принято за 0); по оси ординат — латентный период ответной реакции в секундах.

Рис. 55. Влияние прозерина на длительность анальгезии, вызываемой пороговой дозой морфина.

По оси абсцисс — дозы морфина и прозерина в *мг/кг*; по оси ординат — длительность анальгезии в минутах. Заштрихованный столбик — эффект морфина; черные столбики — эффект комбинации морфина с прозерином.

На основе полученных фактов можно в графической форме представить изменение длительности морфинной анальгезии в зависимости от дозы прозерина (рис. 55).

При изучении влияния прозерина на обезболивающие свойства других анальгетиков В. А. Цырлин установил, что анальгетическое действие промедола и фенадона прозерин не изменяет. Сочетанное применение подпороговых доз этих анальгетиков (0,25 *мг/кг* промедола и 0,05 *мг/кг* фенадона) с разными дозами прозерина не сопровождается появлением болеутоляющего эффекта. Сила и длительность анальгезии, вызываемой пороговыми дозами промедола

(0,5 *мг/кг*) и фенадона (0,1 *мг/кг*), от совместного применения с прозерином также не изменялись.

Из всех приведенных данных следует, что синергизм анальгетиков и антихолинэстеразных веществ, равно как и обезболивающее действие морфина, не связаны непосредственно с холиномиметическими свойствами анальгетиков. По гипотезе, высказанной Кнолем (Knoll, Komlos, Tardos, 1953), антихолинэстеразные вещества конкурируют с морфином за рецепторы сывороточных белков и освобождают морфин из связанной формы, в которой он частично находится в плазме крови. Это ведет к увеличению концентрации свободной фракции анальгетиков в точках приложения их действия. По данным этих авторов, пептон уменьшает обезболивающее действие морфина. Так, если морфин (18 *мг/кг* подкожно) у мышей и крыс (тепловой метод) дает 140% анальгезии, то при комбинации той же дозы морфина с пептоном (20 *мг/кг*) степень анальгезии снижается до 16%. Добавление 0,1 *мг/кг* прозерина (т. е. комбинация: морфин+пептон+прозерин) дает анальгезию прежней выраженности (142%).

Однако и это объяснение не нашло дальнейшего фактического подтверждения. При определении концентрации морфина в крови и мозговой ткани до и после предварительного введения прозерина не было отмечено каких-либо заметных количественных сдвигов свободной (не связанной с белками) фракции анальгетика (Szerb, McCurdy, 1956; Johannesson, 1962).

Заслуживают внимания данные о том, что наркотические анальгетики взаимодействуют с сывороточными эстеразами в двух активных пунктах фермента: с анионной частью (с ней реагирует катионный азот молекулы анальгетика) и с эстератической частью (Ettinger, Gero, 1966). С последней взаимодействуют и холинергические вещества. Морфин и леворфан в малых концентрациях активируют фермент (что зависит, очевидно, от взаимодействия с первым активным центром рецептора эстераз), а в больших концентрациях — угнетают ферментативную активность (что определяется взаимодействием с другой частью рецептора).

В больших дозах морфин и леворфан повышают содержание ацетилхолина в ткани мозга (Herken et al., 1957; Hano et al., 1964), причем довольно значительно (табл. 21).

ТАБЛИЦА 21

Содержание ацетилхолина в мозге мышей через 30 минут после однократного введения морфина

(по Hano et al., 1964)

Доза морфина (*мг/кг*)	Содержание ацетилхолина мозга (*мкг/г*)	% нарастания
0	1,64±0,05	0
20	1,65±0,08	0,6
100	1,93±0,05	17,7
200	2,17±0,12	32,3

Трудно дать оценку подобным фактам, потому что производилось определение только суммарных сдвигов во всей ткани мозга. При этом изменения метаболизма ацетилхолина, которые, возможно, имели место в определенных нервных субстратах, просто не могли выявиться. Поэтому суммарные сдвиги обнаруживаются только после введения очень больших доз анальгетиков. Морфин, очевидно, не стимулирует синтеза ацетилхолина в мозговой ткани. Активность холинэстеразы мозга морфин в дозах 20—100 *мг/кг* in vivo также не изменяет. Следовательно, увеличение содержания ацетилхолина мозга может быть только следствием сниженного высвобождения медиатора из связанной формы. Не только анальгетики, но и наркотические вещества повышают уровень ацетилхолина мозга, главным образом его связанной формы, изменяя процесс высвобождения свободной фракции. Но происходит это при подавлении моторной функции, в период глубокого наркоза. Увеличение содержания ацетилхолина, которое наблюдается в мозге после введения морфина и леворфана, очевидно, тоже является не причиной, а следствием угнетающего эффекта этих соединений.

На основании того, что при абстиненции у людей и обезьян проявляется гиперактивность вегетативной нервной системы и, в частности, симптомы, свидетельствующие о парасимпатической активации, изучался метаболизм ацетилхолина мозга в период развития толерантности и при явлениях лишения. Содержание ацетилхолина мозга мышей в течение 6-недельного введения морфина не отличалось от контрольного уровня (Hano et al., 1964). Таким образом, сдвиг в метаболизме ацетилхолина, наблюдаемый после однократной дозы морфина, постепенно нивелируется при хроническом введении и развитии толерантности. Это может происходить благодаря компенсаторной адаптации биохимических механизмов метаболизма. При внезапном лишении морфина выявляются проявления, связанные с усиленным синтезом и высвобождением ацетилхолина, возникают соответствующие симптомы абстиненции, которые полностью подавляются атропином (Martin, Eades, 1967).

ВЛИЯНИЕ НА ОБМЕН МОНОАМИНОВ И СВЯЗЬ С ЯВЛЕНИЯМИ АБСТИНЕНЦИИ И АНАЛЬГЕЗИЕЙ

Вопрос о взаимодействии анальгетиков с обменом катехоламинов мозга представляет интерес в нескольких аспектах.

Работами В. В. Закусова и его сотрудников (В. В. Закусов, 1946, 1947, 1969; О. П. Острейко, 1948) было показано, что анальгетический эффект морфина, определяемый методом суммации импульсов, меняется при внутривенном введении адреномиметических веществ, при десимпатизации или стимуляции шейного симпатического нерва. Все это свидетельствует о наличии адренергического компонента в действии анальгетиков.

Уже давно было отмечено, что синдром морфинной абстиненции проявляется целым комплексом явлений, характерным для возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы: учащением дыхания и ритма сердечных сокращений, повышением артериального давления, температуры тела, основного обмена и уровня сахара крови, расширением зрачка, дрожанием конечностей, пилоэрекцией, нарушением сна и др. Под влиянием морфина снижается содержание адреналина в надпочечнике и увеличивается уровень катехоламинов в крови у собак, кошек, кроликов и крыс. Однако возбуждающее действие морфина у кошек не исчезает после симпатэктомии, денервации надпочечника и, очевидно, обусловлено сдвигами баланса катехоламинов мозга, а не в циркулирующей крови.

Обнаружение значительных количеств ряда биологически активных аминов в отделах мозга, связанных с регуляцией и реализацией вегетативных функций, явилось толчком для детального изучения сдвигов уровня катехоламинов, происходящих под влиянием анальгетиков. Уже в первом экспериментальном исследовании по этой проблеме было установлено (Vogt, 1954), что морфин в дозе 40 *мг/кг* примерно в два раза уменьшает содержание катехоламинов в гипоталамусе и среднем мозге кошек. Однако у собак не было обнаружено статистически достоверных сдвигов. Последующие наблюдения подтвердили факт снижения уровня катехоламинов мозга при введении больших доз морфина экспериментальным животным. В табл. 22 показаны количественные данные, приведенные в детальном исследовании Gunne (1963).

ТАБЛИЦА 22

Содержание норадреналина в мозговом стволе кошки после однократного и пятидневного введения морфина

Содержание норадреналина (в *мкг/г* мозговой ткани)		
норма	через 4 часа после введения морфина (30 *мг/кг*)	на пятый день после ежедневного введения морфина по 30 *мг/кг*
0,41	0,23	0,39
0,48	0,34	0,50
0,43	0,13	0,38
0,52	0,24	0,39
Среднее 0,46	0,24 ($p < 0{,}001$)	0,42

Существует определенная видовая специфичность во влиянии анальгетиков на уровень катехоламинов мозга разных животных. У крыс морфин в дозе 20—30 *мг/кг* не вызывает заметных сдвигов уровня норадреналина, а в дозах 60—200 *мг/кг* снижение норадреналина мозга не превышает 20%. У собак и кроликов изменения происходят только от судорожных доз (150—200 *мг/кг*). Снижение уровня адреналина мозга обезьян обнаруживается от очень

небольшой дозы морфина — 3 *мг/кг* (Maynert, Kligman, 1962; Segal, Deneau, 1962; Gunne, 1963).

Под влиянием морфина изменяется также содержание катехоламинов в надпочечнике. Однако полного параллелизма между выраженностью сдвигов, происходящих в мозге и надпочечнике, не имеется. От 30 *мг/кг* морфина содержание адреналина в надпочечнике падает на 20%, (а норадреналина — на 80%), в то время как в мозге сдвиг не превышает 50% (Gunne, 1963). У крыс морфин уменьшает содержание адреналина в надпочечнике на 55%, а норадреналина в мозге на 20% (Maynert, Klingman, 1962). Эти различия могут быть обусловлены, отчасти, разной скоростью процессов обмена катехоламинов (turn-over) в ткани мозга и надпочечниках. Существенно также, что освобождение катехоламинов из надпочечника обусловлено не прямым вмешательством морфина в обмен моноаминов, а связано с его центральным действием. Перерезка чревных нервов устраняет этот эффект (Elliott, 1912; Gunne, 1963).

Если морфин вводится повторно, то уже через несколько дней очередная доза не вызывает достоверных сдвигов содержания норадреналина мозга (см. табл. 22). При развитии полной толерантности к морфину (через 1—2 месяца после ежедневных двукратных введений) содержание катехоламинов мозга у собак находится в пределах нормы, а у крыс даже несколько повышается. Это свидетельствует о быстром развитии адаптации к действию морфина на процесс высвобождения моноаминов.

Морфин при длительном назначении, по-видимому, не влияет на уровень метаболитического превращения норадреналина в мозговой ткани. Известно, что этот процесс осуществляется посредством моноаминоксидазы. На основании того, что у толерантных к морфину крыс уровень серотонина мозга находится в пределах нормы (а инактивация серотонина осуществляется той же ферментной системой), можно считать, что этот анальгетик не изменяет активности МАО. Угнетение МАО длительно действующими ингибиторами (ниаламид, 1-фенол-2-гидразинопропан) приводит к более значительному повышению уровня норадреналина мозга толерантных к морфину крыс, чем у контрольных животных, что свидетельствует о более интенсивном синтезе, а не об усиленном распаде.

При привыкании к морфину не изменяется также способность мозговой ткани сохранять катехоламины в связанной форме. После назначения препаратов, высвобождающих катехоламины мозга (альфа-метил-ДОПА, резерпин), уровень норадреналина мозговой ткани был выше у толерантных к морфину животных, чем у контрольных (Maynert, Klingman, 1962; Gunne, 1963), так как усиленный синтез может нивелировать процесс усиленного высвобождения.

Все эти данные позволяют заключить, что в результате хронического назначения анальгетиков происходит активизация процесса синтеза норадреналина мозга, но не повышение процессов метаболитического превращения катехоламинов.

При остром лишении морфина толерантных животных или после введения налорфина развиваются явления абстиненции. Одновременно резко снижается уровень катехоламинов мозга и надпочечника. Проявляется отчетливый параллелизм между величиной сдвига в содержании норадреналина и тяжестью симптомов абстиненции (рис. 56). В разных отделах мозга количественная выраженность изменений неодинакова: в переднем мозге норадреналин снижается в большей степени, чем в мозговом стволе (Gunne, 1963).

Интересно, что резкое снижение уровня норадреналина мозга кошек после однократного введения морфина может быть предотвращено наркотическими веществами (барбитураты). Если толерантные к морфину собаки наркотизируются до инъекции налорфина, то никакого уменьшения норадреналина в мозге у них не происходит. Поскольку наркотические вещества сами по себе не влияют на содержание

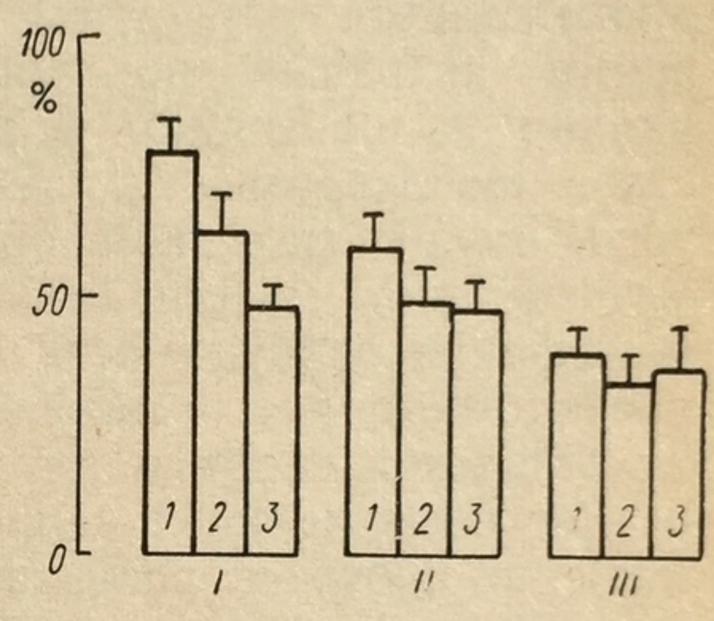


Рис. 56. Содержание норадреналина (в % от исходного уровня) в мозговом стволе (*1*), телэнцефалоне (*2*) и мозжечке (*3*) при разной тяжести явлений абстиненции (по Gunne, 1963) *I—II—III* — нарастающие степени явлений абстиненции.

моноаминов, эти изменения не могут быть объяснены воздействием наркотиков на процесс освобождения норадреналина в адренергических системах. Очевидно, морфин влияет на структуры мозга, содержащие норадреналин, косвенно, через посредство нервных механизмов.

При одномоментном введении морфина и налорфина явления возбуждения не развиваются, нет и сдвига уровня катехоламинов в гипоталамусе (Vogt, 1959). Одновременное введение морфина с аминазином также не сопровождается снижением норадреналина.

Очень интересным и важным является определение того, насколько сдвиги уровня норадреналина мозга могут быть ответственны за проявление ряда фармакологических эффектов морфина (возбуждение кошек морфином, уменьшение угнетающего действия морфина при повышении дозы у собак и кроликов, явления возбуждения при развитии абстиненции у кроликов и собак, развитие толерантности), или же они являются следствием интрацентральных сдвигов, происходящих под влиянием морфина.

Снижение катехоламинов в надпочечнике и норадреналина в мозге у кошек происходит от небольших доз морфина параллельно развитию симптомов общего возбуждения. У собак, кроликов и крыс для сдвига уровня норадреналина мозга требуются дозы, значительно большие, чем анальгетические и седативные. От этих доз у собак и кроликов также проявляются признаки возбуждения. При абстиненции у собак возникают отчетливые

проявления возбуждения и гиперактивности симпатической нервной системы. У кроликов они выражены незначительно, а у крыс вместо возбуждения возникает успокоение. Соответственно этому, при лишении морфина толерантных животных (или введении налорфина), наиболее отчетливое снижение уровня норадреналина мозга происходит у собак, меньше — у кроликов, а у крыс не обнаруживается статистически достоверных сдвигов.

Из всего этого следует, что между явлениями возбуждения и повышением высвобождения норадреналина из мозговой ткани после введения морфина имеется прямая связь. Однако тут трудно выделить причинно-следственную зависимость.

Известно, что любое стрессовое воздействие, вызванное физиологическими факторами или фармакологическими веществами, сопровождается снижением уровня норадреналина мозга. В то же время активный норадреналин, освобождающийся интрацентрально из связанной формы, вызывает возбуждение, беспокойство. Необходимы дальнейшие исследования для определения того, какой механизм является первичным в случае введения анальгетиков. Усиливается ли выброс норадреналина вследствие повышения возбудимости эрготропной системы мозга (прямо или посредством растормаживания), либо морфин непосредственно вмешивается в обмен катехоламинов. Та же дилемма существует и при объяснении причин выравнивания уровня катехоламинов мозга в процессе развития толерантности к анальгетикам. Если морфин активирует (прямо или косвенно) симпатические отделы центральной нервной системы, что приводит к снижению уровня норадреналина (наркотики предупреждают этот сдвиг!), то одним из механизмов биохимической адаптации организма может быть повышение синтеза и утилизации моноаминов. Это обеспечивает повышенную потребность (demande) без сдвига исходного уровня норадреналина мозга. Однако повышение активности, возбудимости эрготропной системы мозга может быть механизмом физиологической адаптации к постоянному угнетающему воздействию морфина. Поэтому в синдроме абстиненции после отмены морфина у толерантных животных доминируют симптомы гиперактивации симпатической нервной системы со вторичным снижением уровня норадреналина мозга (наркотики предупреждают и этот сдвиг).

Преждевременно делать заключение относительно того, не лежит ли в основе развития толерантности к морфину способность тканей компенсаторно усиливать синтез норадреналина. Однако такая возможность вполне вероятна, так как у толерантных животных (крысы) количество норадреналина в мозге выше, чем у контрольных. Кроме того, ингибиторы МАО в большей степени повышают уровень норадреналина у толерантных к морфину животных.

Несмотря на резкое изменение уровня норадреналина, морфин даже в больших дозах как при однократном, так и при хроническом введении не изменяет концентрацию серотонина в мозге со-

бак и крыс (Maynert, Klingman, Kaji, 1962), а также кроликов (Brodie, Shore, Pletscher, 1956). Явления абстиненции, вызванные налорфином у толерантных к морфину собак, кроликов и крыс, не сопровождаются усиленным высвобождением серотонина из мозга (Gunne, 1961; Maynert et al., 1962; Sloan et al., 1962). Однако в последнее время появились сообщения (Way et al., 1969), что развитие толерантности и зависимости к морфину может быть связано с повышенным синтезом серотонина. Селективное угнетение синтеза серотонина значительно ослабляло развитие зависимости и толерантности, в то время как нарушение синтеза

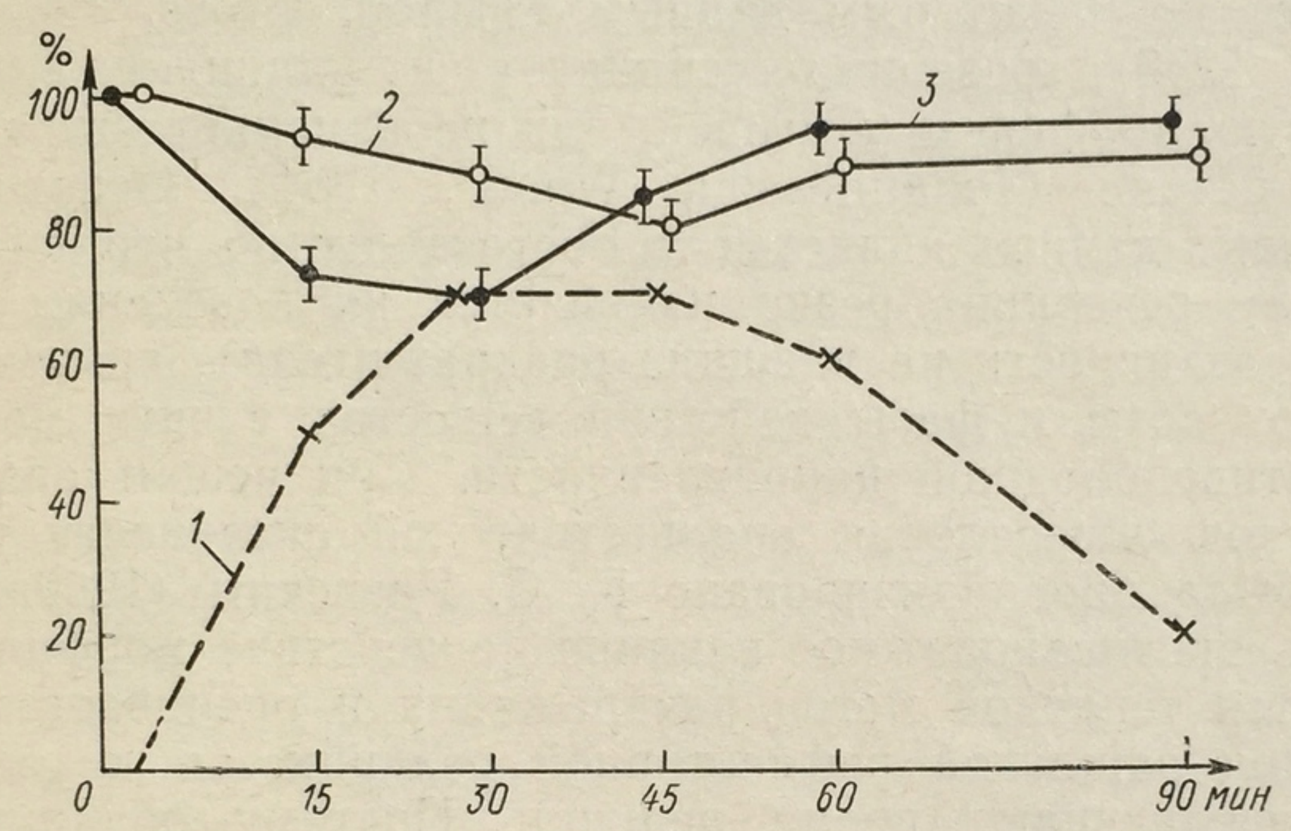


Рис. 57. Корреляция между динамикой анальгетического эффекта морфина (*1*) (20 *мг/кг*) и сдвигами уровней норадреналина (*2*) и допамина (*3*) мозга мышей (по Takagi и Nakama, 1966).

По оси ординат: слева — сдвиги содержания моноаминов в % от исходного уровня; справа — анальгетическая активность в %. По оси абсцисс — время после введения в минутах.

норадреналина соответствующими ингибиторами не сопровождалось таким эффектом.

При определении содержания моноаминов мозга мышей после введения им анальгетических доз морфина (15—20 *мг/кг* подкожно), отмечено быстро наступающее высвобождение допамина (Takagi, Nakama, 1966). Это уже через 15 минут приводит к снижению содержания допамина в мозговой ткани на 32%. Через 60 минут уровень допамина восстанавливается до исходных значений (рис. 57). Изменения норадреналина были менее выражены (снижение на 23% от исходного уровня) и более затянуты во времени. Авторы высказывают предположение, что снижение норадреналина мозга после введения морфина не является первичным, а может быть результатом обеднения (усиленного выброса) допамина, являющегося прекурсором в цепи синтеза норадреналина.

Существенный интерес представляют данные о взаимодействии анальгетиков с веществами, вмешивающимися в обмен

катехоламинов. Опустошение запасов моноаминов мозговой ткани резерпином, тетрабеназином сопровождается уменьшением анальгетического действия морфина (Schneider, 1954; Schaumann, 1958; Takagi et al., 1964, и др.). Так, на фоне действия резерпина $ЕД_{50}$ морфина у мышей (метод Хаффнера) растет в пять раз, исчезает типичный «хвостовой феномен» и морфинное возбуждение. Резерпин проявляет антагонистическое действие и в отношении других анальгетиков — леморана, петидина, промедола, фенадона, пальфиума (Raduoco-Thomas et al., 1957; К. С. Раевский, 1969а, б; Ю. П. Ведерников, И. И. Африканов, 1970).

Однако, по некоторым данным (Tripod, Gross, 1957; Tardos, Jobbagyi, 1958), резерпин усиливает и удлиняет анальгезию, вызываемую морфином у мышей, или не изменяет его анальгетическое действие (Johannesson, Woods, 1964). Основой таких разноречивых данных является то обстоятельство, что после введения мышам резерпина резко изменяется их поведение (подвижность и реактивность на внешние раздражители), причем в зависимости от дозы и фазы действия вещества сдвиги могут быть даже противоположной направленности. При использовании разных методов определения анальгетической активности резерпин, как это было проанализировано К. С. Раевским (1969а), может оказывать противоположное влияние на действие морфина. Когда применяется тепловой метод раздражения и оценивается латентный период защитной рефлекторной реакции, то и резерпин и морфин увеличивают время реакции. Поэтому обнаруживается их синергизм.

Применение более адекватного для изучения действия обезболивающих веществ метода Хаффнера, позволяющего учитывать не только защитные движения, но и комплексные болевые, в частности голосовые реакции, выявляет, по данным большинства исследователей, антиморфинный эффект резерпина.

Степень изменения анальгетической активности зависит от фазы действия веществ, изменяющих уровень катехоламинов мозга. Одномоментное введение морфина (20 *мг/кг*) и тетрабеназина (40 *мг/кг*) не сопровождается изменением анальгетической активности. Если морфин вводится через 30 минут после тетрабеназина, обнаруживается ослабление анальгезии, а через 2 часа морфинный эффект полностью утрачивается (Takagi et al., 1964). Если резерпин вводится на фоне действия морфина, то в течение первых 25 минут не наступает отчетливых сдвигов, а через 40 минут анальгезия уменьшается (Schaumann, 1958). При введении морфина в первые 30 минут действия резерпина, когда происходит высвобождение свободных (лабильных) форм моноаминов (I фаза действия резерпина), анальгетический эффект уменьшается незначительно (до 70% от исходного), но уже через 1 час он резко ослаблен и достигает 30% от контрольного уровня (К. С. Раевский, 1969а). Во второй период действия резерпина на высоте развития фазы опустошения аминов через 4 часа после введения, когда содержание норадреналина и серотонина падает

в мозговой ткани до минимума, анальгетический эффект морфина продолжает ослабляться (до 24% от контрольного уровня), но прирост эффекта не столь уж велик.

Все эти факты позволяют сделать заключение, что нет полного соответствия между степенью ослабления анальгезии и уровнем снижения катехоламинов мозга.

Для доказательства связи антиморфинного эффекта резерпина и тетрабеназина со сдвигом уровня моноаминов мозга были применены ингибиторы МАО, прекурсоры норадреналина — ДОПА и серотонина — 5-гидрокситриптофан.

Известно, что ипрониазид — ингибитор МАО — предотвращает распад биогенных аминов (серотонина, норадреналина), выделяющихся из мозговой ткани под влиянием резерпина, и повышает их содержание в мозге.

На фоне предварительного (за сутки) введения ипрониазида резерпин как в первую, так и во вторую фазы своего действия усиливает и удлиняет морфинную анальгезию (Schaumann, 1958). Сам по себе ипрониазид не изменяет анальгетической активности морфина.

Прекурсор норадреналина — ДОПА — в дозе 200 *мг/кг* (доза, противодействующая седативному действию резерпина и тетрабеназина), будучи введен за 30 минут до морфина мышам, получившим ранее резерпин или тетрабеназин, почти полностью восстанавливает анальгетический эффект морфина (Takagi et al., 1964). Сам по себе ДОПА в этой дозе не изменяет обезболивающего действия морфина, но если он вводится на фоне ипрониазида, то усиливает анальгетический эффект морфина. Ослабленный резерпином анальгетический эффект восстанавливается введением норадреналина (Raducco-Thomas et al., 1957).

Прекурсор серотонина — 5-гидрокситриптофан (200 *мг/кг*) — не оказывает существенного влияния на седативное действие резерпина и тетрабеназина и не предупреждает (или незначительно ослабляет) их антиморфинного эффекта (Takagi et al., 1964).

На фоне ипрониазида 5-гидрокситриптофан несколько усиливает морфинную анальгезию (Schaumann, 1958). Одновременное введение ДОПА и 5-гидрокситриптофана мышам, получившим заранее резерпин, полностью восстанавливает анальгетическое действие морфина (Takagi et al., 1964).

Таким образом, имеется определенная связь между активностью анальгетиков и обменом биогенных аминов. Увеличение концентрации норадреналина в мозговой ткани (резерпин на фоне ипрониазида, внутрижелудочковая инъекция норадреналина) усиливает анальгезию. Для развития анальгетического эффекта наркотических анальгетиков, очевидно, решающее значение имеют сдвиги баланса норадреналина, но не серотонина. Отсюда — антагонизм резерпина к морфину может быть связан с обеднением мозга норадреналином, а анальгетический эффект морфина прямо или косвенно связан с усиленным высвобождением норадреналина

или допамина. Совпадение временных параметров начала выброса допамина и развития анальгезии (рис. 57) позволили считать первичным изменение обмена допамина (Takagi, Nakama, 1966).

На основании однотипного действия морфина и симпатомиметических веществ на кишечник O. Schaumann (1957) допускает возможность взаимодействия обоих типов соединений на одних и тех же рецепторах. Такие же взаимоотношения, возможно, развиваются и в центральной нервной системе. В этой связи следует отметить, что симпатомиметические вещества по ряду данных способны вызывать анальгезию.

Совместное применение морфина с адреналином и норадреналином сопровождается усилением анальгетической активности (В. В. Закусов, 1969). Эрготоксин на 70% снижает морфинную анальгезию. Десимпатизация также уменьшает эффект морфина, определяемого по суммации импульсов (В. В. Закусов, 1947). Таким образом, катехоламины усиливают анальгетический эффект наркотических анальгетиков, а при нарушении их обмена развитие анальгезии затрудняется.

Глава V

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ ДЫХАНИЯ

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ФУНКЦИЮ «ПЕРВИЧНЫХ» ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Одним из типичных проявлений действия наркотических анальгетиков на центральную нервную систему является их угнетающее влияние на дыхательный центр. Изменение функции дыхания под воздействием разных анальгетиков подробно изучено на животных и у человека. Достаточно полные сводки литературы по этому вопросу представлены многими авторами (см. В. И. Краевский, 1902; O. Schaumann, 1957; Reynolds, Randall., 1957, и др.).

Ритм дыхания под влиянием морфина и его аналогов изменяется в значительно большей степени, чем глубина дыхания, которая в определенном диапазоне доз может даже повышаться. Минутный объем дыхания снижается от всех эффективных доз, главным образом, за счет замедления ритма. Характерным для морфина является абсолютное и относительное удлинение фазы экспирации. Несмотря на увеличение продолжительности дыхательного цикла, абсолютная продолжительность вдоха может уменьшаться. При введении больших доз развивается периодическое дыхание.

Огромное число экспериментальных исследований описательного плана, представившие массу фактов о влиянии морфина и его аналогов на дыхание у разных видов животных при всевозможных условиях эксперимента, не приближают нас к пониманию существа и механизма действия анальгетиков на функцию дыхания. Основным недостатком подобных работ является то, что они проводятся в полном отрыве от морфологических и физиологических представлений об организации дыхательного центра. Констатация изменений ритма и амплитуды дыхательных движений, происходящих после введения разных доз анальгетиков, не может служить достаточным основанием для суждения о том, как и на какие нервные структуры, участвующие в регуляции дыхания, действуют эти вещества. Распространенная формулировка: «морфин угнетает дыхательный центр» — не отражает ни существа дела, ни локализации приложения и характера действия морфина и является слишком неопределенной.

Центральная регуляция дыхания осуществляется посредством взаимосочетанной деятельности большого комплекса разнородных нервных элементов. Даже бульбарный дыхательный центр, заложенный в ретикулярной формации мозгового ствола, в функциональном отношении весьма неоднороден, так что дыхательные движения и дыхательные рефлексы реализуются посредством

многих разнообразных морфологических нервных структур. Поэтому и действие анальгетических средств на функцию дыхания следует рассматривать в конкретных терминах относительно типа и выраженности их влияния на определенные морфологические элементы дыхательного центра. Обобщение литературных данных и результатов собственных экспериментальных исследований физиологического и фармакологического плана (Ма Чуань-ген, А. В. Вальд-

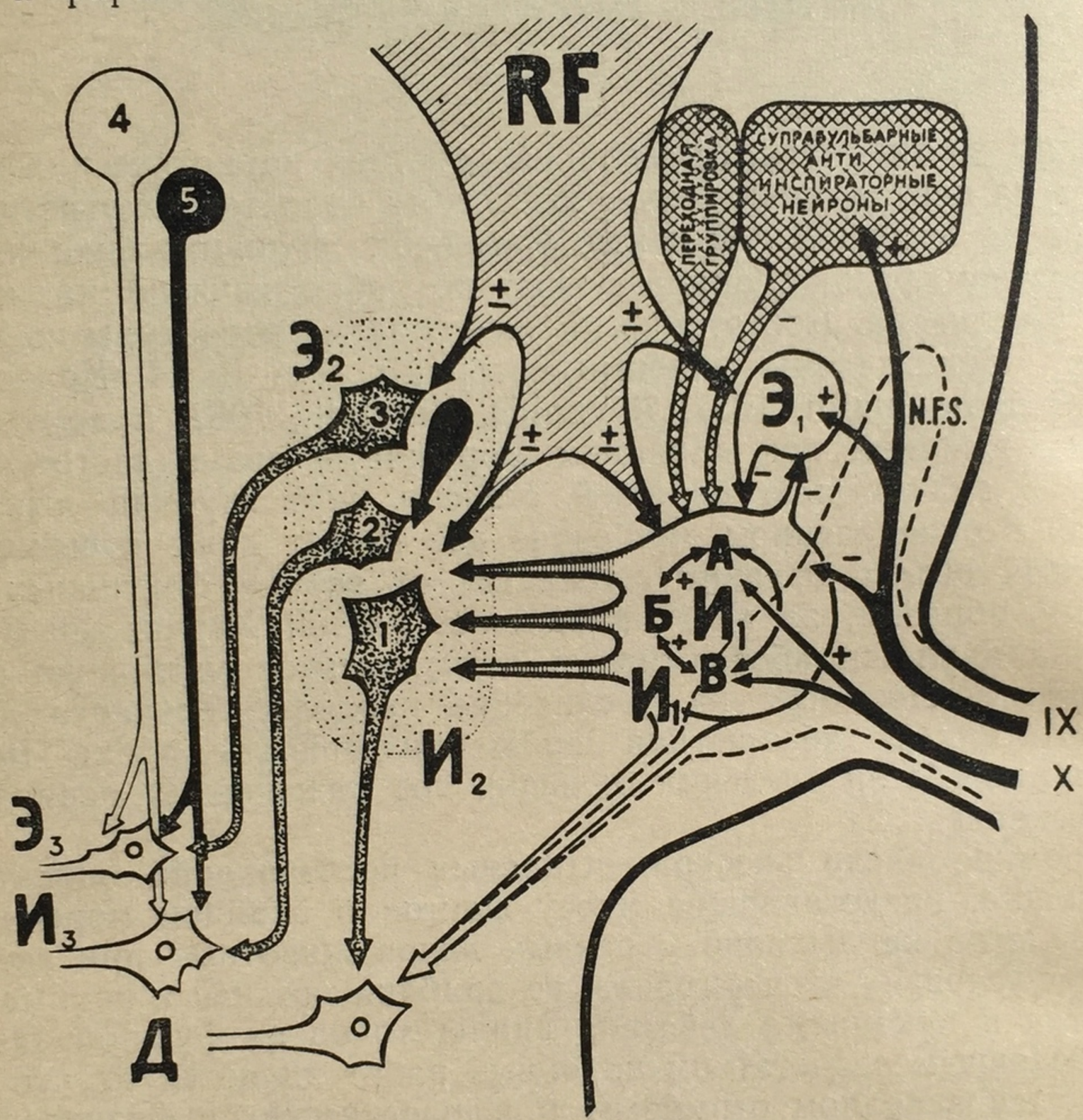


Рис. 58. Схема центральной регуляции дыхания.
Объяснения в тексте.

ман, 1963; А. В. Вальдман, Ма Чуань-ген, 1964а, б; А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисова, 1969) позволило нам представить принципиальную схему организации дыхательного центра с выделением нескольких различных в функциональном и морфологическом отношении систем, которые прямо или косвенно участвуют в центральной регуляции дыхания (рис. 58). В соответствии с этой схемой и будут представлены известные данные о механизме действия анальгетиков на функцию дыхания.

По современным представлениям, ритм дыхания задается «первичными» дыхательными нейронами, расположенными в латеральных отделах ретикулярной формации продолговатого мозга, образующими две сложные, взаимосочетанные нервные сети инспи-

раторных ($И_1$) и экспираторных ($Э_1$) нейронов (см. схему на рис. 58). Преобладающая доля инспираторных нейронов, т. е. нейронов, генерирующих периодические циклы активности, совпадающих с движениями диафрагмы и фазой инспирации дыхательного цикла, локализуется в области окружающей систему солитарного тракта и вблизи n. ambiguus. Популяция инспираторных нейронов неоднородна по своим функциональным особенностям. В ней могут быть выделены так называемые «ведущие» (стартовые, генераторные) нейроны (*А*, см. рис. 58), способные давать «спонтанный» разряд, зависящий от периодических изменений свойств возбудимой мембраны и от общего уровня афферентации. Эти нейроны, очевидно, расположены в непосредственной близости к солитарному тракту и по своему местоположению более подвержены облегчающим влияниям, поступающим по различным афферентным каналам, поэтому они первыми возобновляют разряд после периода торможения в противоположной фазе дыхания.

Генерация активности инспираторных нейронов начинается в тот момент, когда вследствие метаболитических процессов и пространственной суммации синаптических потенциалов, уровень поляризации мембраны сдвигается до критической величины, необходимой для возникновения пикового потенциала. Каждому пику предшествует медленная волна деполяризации (препотенциал), величина которого постепенно уменьшается при нарастании частоты разряда. По мере возникновения повторных пиков в ритмическом разряде мембранный потенциал инспираторного нейрона прогрессивно снижается. Таким образом, возбудимость нейрона в период его активности падает, и тем быстрее, чем выше была частота разряда. Замедление ритма разрядов инспираторного нейрона, в свою очередь, снижает его облегчающее влияние на другие клетки инспираторной популяции и ухудшает условия их активации.

Как только происходит возбуждение первичных (стартовых) дыхательных нейронов, в активность вовлекаются и другие инспираторные нейроны (*Б*, см. рис. 58) с более поздним включением в разряд. Поскольку внутри инспираторного «полуцентра» нейроны соединены по типу «самовозбуждающейся сети», вовлечение в активность новых нейронов увеличивает общий уровень синаптического возбуждения уже работающих нейронов, что приводит к нарастанию частоты их разряда. Таким образом, группировка отдельных пиков в групповые залпы (соответствующие дыхательным фазам) является результатом взаимодействия всех нейронов инспираторной сети, а не внутренним свойством отдельных нейронов.

Нарастание разряда прекращается, когда из активности начинают выбывать отдельные нейроны данной группировки и уменьшается уровень синаптического возбуждения. Выход из активности каждого отдельного нейрона связан, по-видимому, с прогрессивным нарастанием уровня критической деполяризации

в ходе разряда. В фазе экспирации обнаруживается гиперполяризация мембраны инспираторных нейронов.

Еще в период инспирации начинается активность экспираторных нейронов, которые локализованы в непосредственной близости к инспираторным. Экспираторная группировка нейронов ($Э_1$, см. рис. 58) организована, очевидно, по сходному принципу, однако механизм самовозбуждения в экспираторной популяции слабее, чем в инспираторной. Вследствие наличия реципрокных отношений между двумя типами дыхательных нейронов экспираторные клетки в период максимальной активности инспираторной популяции нейронов оказываются угнетенными. Примерно в последнюю треть инспираторного цикла, когда разряды инспираторных нейронов резко ослабляются (замедляются), активируется экспираторная нейрональная сеть. Стартовые нейроны этой группировки начинают разряд, вовлекают новые единицы и их увеличивающаяся активность тормозит инспираторный разряд. Таким образом, экспираторная сеть нейронов может рассматриваться как «антиинспираторная».

Механизм ограничения разряда связан с внутренними свойствами мембраны дыхательных нейронов и тормозным взаимодействием инспираторного и экспираторного полуцентров. От факторов «самоограничения» активности в нейрональных сетях обоих полуцентров зависит продолжительность разрядов отдельных нейронов. Между продолжительностью разрядов экспираторных или инспираторных нейронов и продолжительностью соответствующих им фаз дыхания имеется четкое совпадение. Менее отчетлива зависимость между амплитудой дыхания и характеристикой разряда дыхательных нейронов.

Облегчению перехода фаз дыхания способствуют «переходные» нейроны моста, работающие на границе экспираторной и инспираторной фазы дыхания.

Уровень автономной активности первичных дыхательных нейронов зависит от общей суммы неспецифических афферентных воздействий. Сенсорные влияния от всевозможных рецепторных полей, а также интрацентральные воздействия через систему ретикулярных нейронов ромб-, мез- и диэнцефалического уровня (*RF*) передаются к инспираторным и экспираторным нейронам. Пространственная суммация синаптических потенциалов изменяет величину мембранного потенциала дыхательных нейронов и проявляется облегчением их активности. Влияния такого же рода изменяют возбудимость эффекторных дыхательных нейронов. Ретикулярная формация не имеет дискриминированного и реципрокного влияния на элементы дыхательного центра. Она оказывает модулирующее влияние посредством изменения уровня сенсорного притока.

Изменения в функции дыхания, которые вызывают наркотические анальгетики, неизбежно должны ассоциироваться со сдвигами активности первичных дыхательных нейронов. Однако конкретных исследований такого плана до сих пор проведено не было.

Это побудило нас изучить влияние морфина на электрическую активность одиночных бульбарных дыхательных нейронов. Эксперименты такого плана были выполнены в нашей лаборатории А. А. Грантынем (1965а, б).

У кошек, децеребрированных между верхним и нижним двухолмием, под эфирным наркозом, после перевязки общих сонных артерий производилась резекция затылочной кости и удаление нижних отделов мозжечка, что обеспечивало доступ к дыхательной зоне продолговатого мозга. После прекращения подачи эфира до начала опыта проходило полтора-два часа. Во время опыта животные дышали самостоятельно. Внеклеточное отведение потенциалов действия дыхательных нейронов производилось нихромовыми микроэлектродами с диаметром 30 *мк* в стеклянной изоляции. Электроды погружались в продолговатый мозг микроманипулятором в вертикальном направлении, в той зоне, где вероятность попадания в дыхательные нейроны была наибольшей. Потенциалы действия усиливались усилителем переменного тока и регистрировались на фотопленке с помощью магнитоэлектрического осциллографа. На той же пленке регистрировались потенциалы действия диафрагмы, которые отводились игольчатыми электродами. Кроме того, дыхание записывалось на кимографе с помощью капсулы, соединенной с межплевральным пространством. Контроль локализации микроэлектрода производился методом микроэлектролиза.

Для выяснения характера действия морфина на функции дыхательных нейронов использовались следующие показатели: 1) продолжительность разряда; 2) количество пиков в разряде; 3) средняя частота разряда; 4) соотношение продолжительности разряда нейрона и соответствующей этому разряду фазы дыхания.

Влияние морфина на спонтанную активность инспираторных нейронов. После внутривенного введения морфина в дозе 2 *мг/кг* происходило постепенно нарастающее замедление дыхания (на 20—40%). Фаза инспирации, по отношению к продолжительности дыхательного цикла, укорачивалась в среднем на 10%. Разряды инспираторных нейронов становились короче и включали меньшее число пиков. На рис. 59 представлен пример типичного изменения характера разряда после введения 2 *мг/кг* морфина.

Скорость наступления этих изменений и их выраженность были различны у отдельных нейронов. Однако, как правило, через 30 минут после введения морфина разряд укорачивался на 5—15% (рис. 60, *а*), а количество пиков в разряде уменьшалось на 15—30% (рис. 60, *б*). Вследствие того, что количество пиков уменьшалось в большей степени, чем продолжительность разряда, средняя частота импульсов в разряде снижалась (рис. 61). Абсолютная продолжительность фазы инспирации, определяемая по времени сокращения диафрагмы, после введения морфина в дозе 2 *мг/кг* не изменялась или даже несколько увеличивалась. При этом разряды инспираторных нейронов, продолжительность которых уменьшалась, занимали меньшую долю фазы инспирации, чем в норме.

На рис. 62 отражены изменения биоэлектрической активности инспираторного нейрона (*I*) в сопоставлении с пневмограммой (*II*) и расчетом всех показателей частотной характеристики разряда этого нейрона (*III*) до и после введения морфина. Начало активности нейрона опережало фазу инспирации (судя по разряду диафрагмы) примерно на 0,2 секунды. Через 20 минут после инъекции морфина произошло урежение дыхания и сокращение продолжительности разряда на 30% от исходного. Количество пиков в раз-

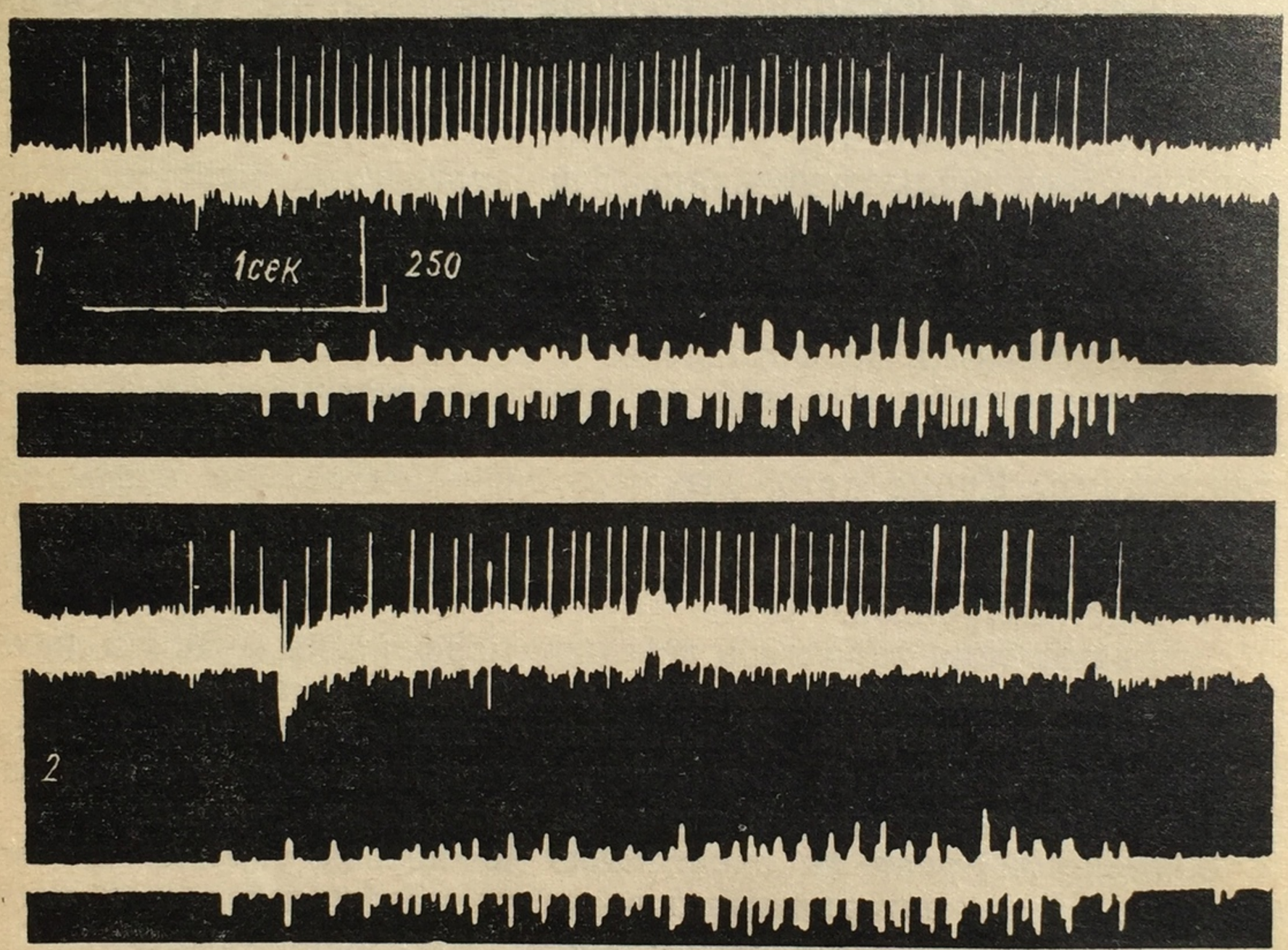


Рис. 59. Активность одиночного инспираторного нейрона до (*1*) и после (*2*) введения морфина (2 *мг/кг*).

Верхняя кривая — потенциалы действия нейрона; нижняя — потенциалы действия диафрагмы.

ряде также уменьшилось. Соответственно этим сдвигам резко изменялась и частотная характеристика: снизилась крутизна нарастания частоты в начале разряда, уменьшилось время нарастания частоты, сократился период поддержания разряда на уровне максимальной частоты.

Сопоставление действия морфина на разные типы инспираторных нейронов, в соответствии с распределением частоты в разряде и с началом их активности по отношению к началу фазы испирации, выявило определенные закономерности. Так, морфин в дозе 2 *мг/кг* снижал максимальную частоту разрядов на 20—50% у тех инспираторных нейронов, разряд которых опережал фазу инспирации на 0,4—0,2 секунды и мало влиял, или не изменял вовсе,

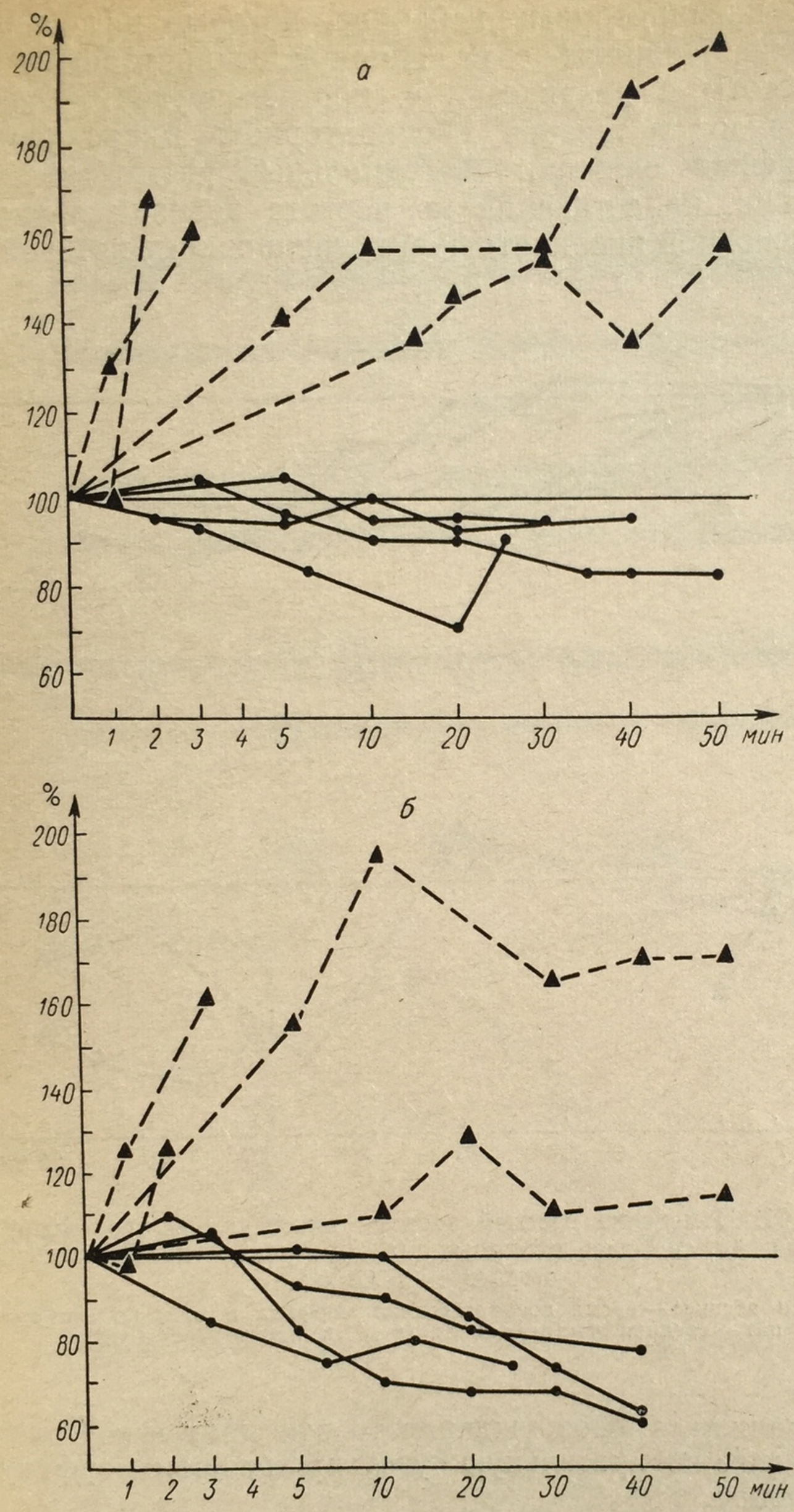


Рис. 60. Изменение продолжительности разряда нейрона (*а*) и количества импульсов в разряде (*б*) после введения морфина (2 *мг/кг*).

По оси абсцисс — время после введения морфина в мин; по оси ординат — продолжительность разряда (*а*) и количество импульсов в разряде (*б*), выраженные в % от исходных. Точки — инспираторные нейроны, треугольники — экспираторные нейроны.

активности инспираторных нейронов, которые включались после начала вдоха. Нейроны, с типичным «инспираторным» распределением частоты в разряде, т. е. прогрессирующим нарастанием ритма разрядов в течение инспираторного цикла, под воздействием морфина снижали максимальный ритм (табл. 23). Если действительно, нарастающий по частоте разряд характерен для нейронов основной инспираторной группировки, в которой особенно

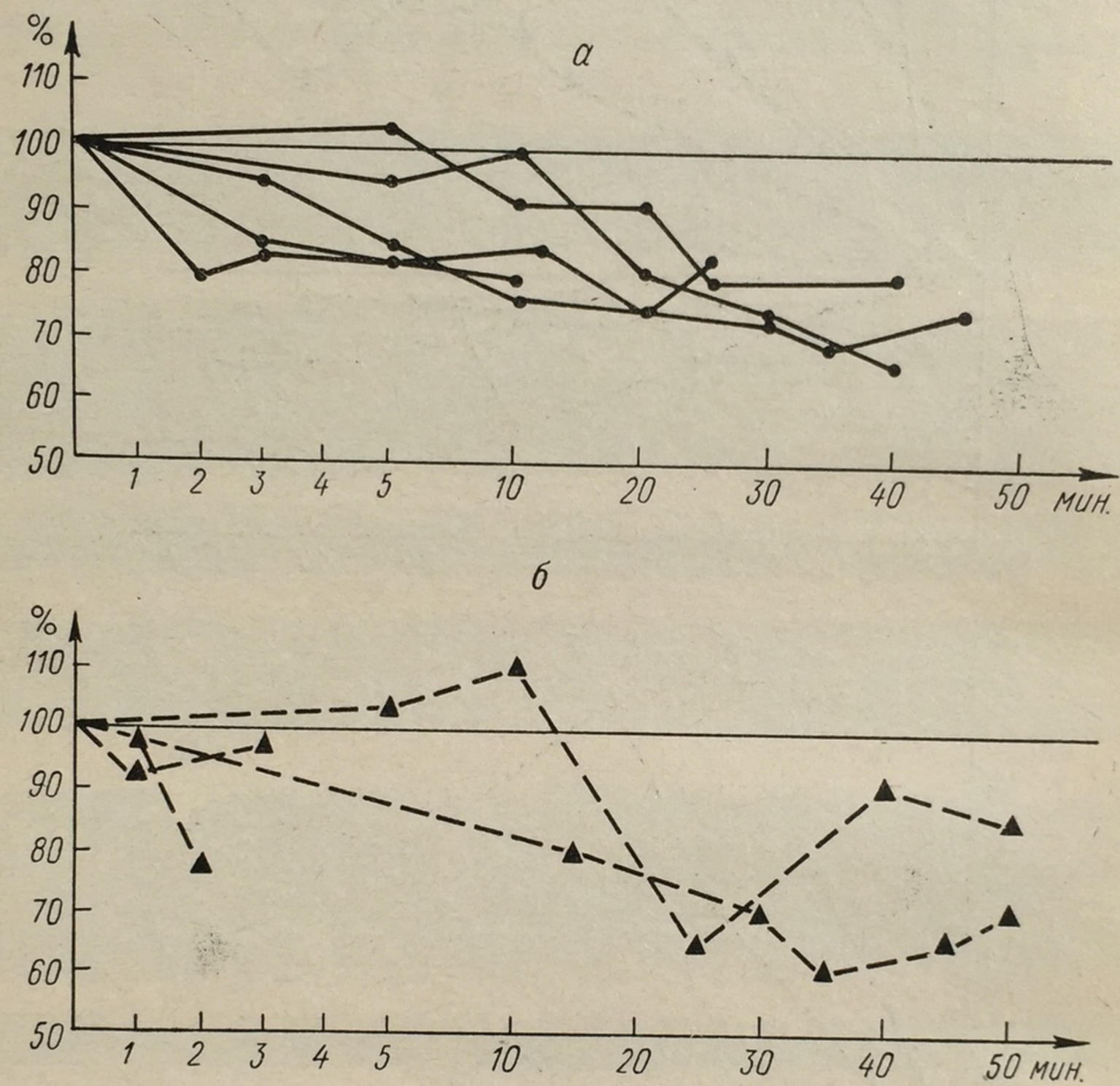


Рис. 61. Изменение средней частоты пиков в разряде инспираторных (*а*) и экспираторных (*б*) нейронов после введения морфина (2 *мг/кг*).

По оси абсцисс — время после введения морфина в мин; по оси ординат — средняя частота пиков (в % к исходной величине).

развит механизм самовозбуждения, то эти данные позволяют предположить более избирательную чувствительность к морфину именно у этих нейронов.

Снижение скорости нарастания частоты разряда и максимальной частоты под влиянием морфина свидетельствует об ослаблении механизма самовозбуждения в сети инспираторных нейронов. Это может происходить либо в связи с ослаблением спонтанной активности отдельных нейронов, либо вследствие уменьшения числа активированных единиц. Ослабление взаимных возбуждающих влияний в инспираторной популяции нейронов проявляется

также неспособностью отдельных нейронов длительно поддерживать высокую частоту разряда.

Инспираторные нейроны с нерегулярным разрядом, происходящим на почти постоянном уровне, не изменяли своего ритма

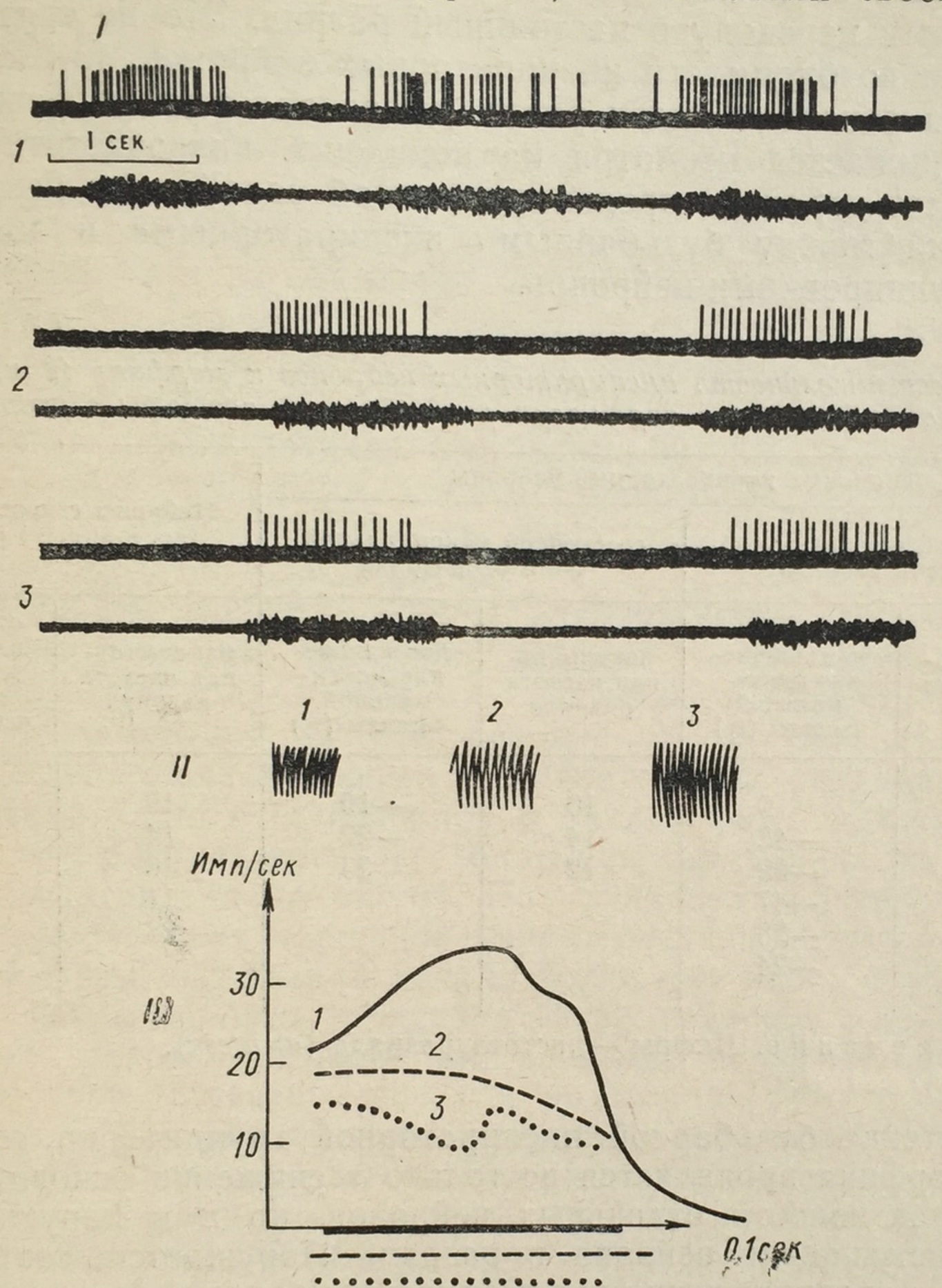


Рис. 62. Влияние морфина на частотные характеристики инспираторного нейрона.

I — запись активности нейрона (верхние кривые) и диафрагмы (нижние кривые) до (*1*), через 20 минут (*2*) и через 30 минут (*3*) после введения морфина (2 *мг/кг*). *II* — пневмограммы, соответствующие кадрам *1, 2, 3; III* — частотная характеристика разряда до (*1*), через 20 минут после введения морфина (*2*) и через 40 минут (*3*) после введения. Периоды сокращения диафрагмы, соответствующие каждой характеристике, обозначены черными линиями вдоль оси абсцисс.

под влиянием морфина (см. табл 23). Эти нейроны не имеют частотной характеристики, свойственной «типичным» инспираторным нейронам, и, возможно, выполняют вспомогательную роль в инспираторной популяции, либо менее тесно связаны с основной «генераторной» сетью инспираторных нейронов, поэтому по своей

чувствительности к морфину они стоят ближе к «недыхательным» нейронам ретикулярной формации.

О нарушении функции бульбарного механизма генерации ритма свидетельствует появление у некоторых инспираторных нейронов тенденции к переходу в постоянный разряд. Это не связано с повышением возбудимости инспираторных нейронов, так как характеристика основной части разряда, совпадающей с фазой инспирации, снижается несмотря на появление низкочастотного «хвоста». Более вероятно предположение об ослаблении реципрокных отношений между бульбарными инспираторными и экспираторными группировками нейронов.

ТАБЛИЦА 23

Чувствительность инспираторных нейронов к морфину (2 мг/кг) в зависимости от характера распределения частоты в разряде

Типичные инспираторные нейроны				Нейроны с нерегулярным (постоянным) разрядом	
с высокой максимальной частотой разряда		со средней максимальной частотой разряда			
максимальная частота разряда	относительное изменение максимальной частоты (%)	максимальная частота разряда	относительное изменение максимальной частоты (%)	максимальная частота разряда	относительное изменение максимальной частоты (%)
30	0	10	—10	19	0
31	—42	14	—22	14	0
36	—22	12	—33	16	0
36	—47			11	0
36	—28			28	0
42	—24				

Примечание. Цифры — частота разряда (*имп/сек*).

Угнетение бульбарной инспираторной группировки под влиянием морфина проявляется не только в снижении основных параметров активности отдельных нейронов, но и в нарушении порядка вступления нейрона в разряд. Нарушается соответствие между продолжительностью разряда и продолжительностью фазы вдоха. Если вдох удлиняется, то увеличение продолжительности разряда отстает от удлинения вдоха. Во многих случаях происходило укорочение разряда при неизменной продолжительности вдоха. Эти изменения не сопровождались закономерным сдвигом начала разряда по отношению к началу вдоха. Нарушение упорядоченности вступления отдельных инспираторных нейронов в разряд также может быть объяснено снижением активности части нейронов в инспираторной сети и нарушением механизма самовозбуждения.

Морфин в дозе 2 *мг/кг* вызывал замедление ритма дыхания с уменьшением относительной продолжительности вдоха. Однако абсолютная продолжительность вдоха в большинстве случаев либо не изменялась, либо даже нарастала. Если период вдоха укора-

чивался, то продолжительность инспираторного разряда уменьшалась сильнее, чем продолжительность вдоха. В остальных опытах не было точного соответствия между изменениями этих величин: вдох мог оставаться без изменений или удлиняться, в то время как продолжительность инспираторных разрядов уменьшалась. Амплитуда дыхания в большинстве опытов уменьшалась.

Влияние морфина на активность экспираторных нейронов. Морфин в дозе 2 *мг/кг* вызывает закономерное увеличение продолжительности разряда, соответственно удлинению фазы экспирации (см. рис. 60, *а*). Степень удлинения экспираторного разряда растет, и в некоторых случаях достигает 200—300% от исходной величины. Количество импульсов в разряде возрастает (см. рис. 60, *б*), однако средняя частота разряда при этом меняется неоднозначно: либо снижается, либо не изменяется. Максимальная степень снижения частоты пиков разряда составляет 30—50% от исходного (см. рис. 61). Электрограмма разрядов одного из экспираторных нейронов до и в разные периоды после введения нарастающих доз морфина представлена на рис. 63.

Экспираторные нейроны, как и инспираторные, различаются между собою временем появления разряда по отношению к фазам дыхания. Не удалось уловить каких-либо закономерностей в характере изменения частоты разряда от его типа. Наиболее типична «классическая» форма экспираторного разряда, когда максимальная частота проявляется в начале фазы выдоха и постепенно ритм разряда затухает. Частотная характеристика такого нейрона представлена на рис. 64. Под влиянием морфина происходит искажение типа частотной характеристики нейрона — в течение всей фазы экспирации разряд более или менее равномерен по ритму. Таким образом, у экспираторных нейронов с постепенно убывающей частотой разряда под влиянием морфина снижался начальный уровень частоты разряда, но средняя частота не изменялась, так что разряд становился практически постоянным.

Другой тип экспираторных нейронов дает разряд с постепенно нарастающим ритмом, начало которого соответствует еще фазе инспирации (рис. 65). Морфин в этом случае снижает максимальную частоту разряда и скорость нарастания ритма в период экспирации. Кроме того, резко смещается начало экспираторного разряда к более поздним периодам инспирации. Интервал опережения уменьшается вдвое.

Изменения продолжительности экспираторных разрядов происходили в точном соответствии с увеличением продолжительности выдоха, но не имели связи с изменениями амплитуды дыхания.

Удлинение экспирации под воздействием морфина не следует связывать с усилением активности бульбарных экспираторных нейронов, так как частота их разряда во всех случаях снижается. Анализ усредненной активности отдельных нейронов показывает, что продолжительность разрядов и количество импульсов в разрядах инспираторных и экспираторных нейронов под действием морфина изменяются в противоположных направлениях (см.

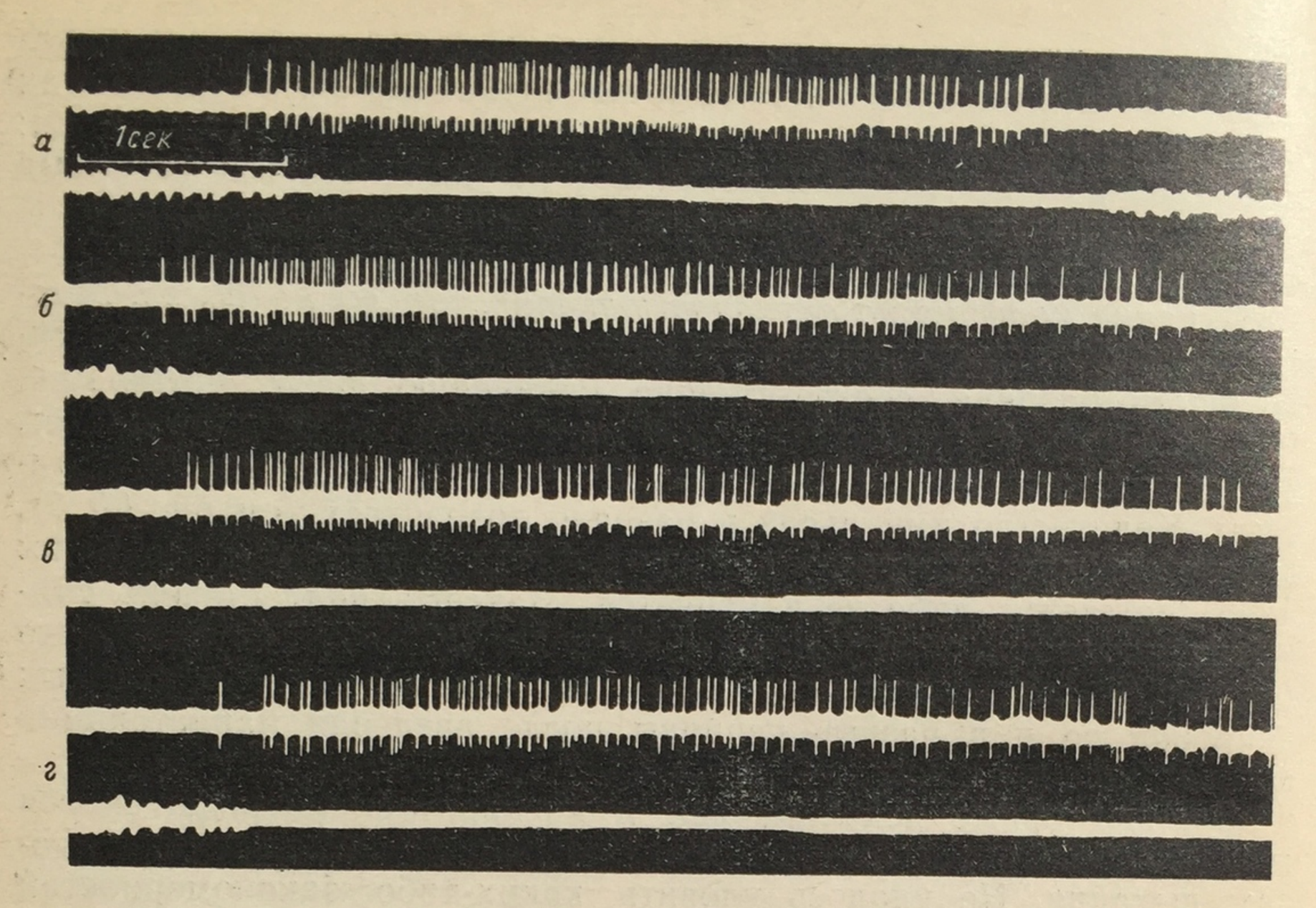


Рис. 63. Влияние морфина на активность экспираторного нейрона. Запись активности нейрона (верхняя кривая) и диафрагмы (нижняя кривая) до (*а*) и после введения морфина (2 *мг/кг*): через 15 минут (*б*); 30 минут (*в*) и через 15 минут после дополнительной инъекции 3 *мг/кг* морфина (*г*).

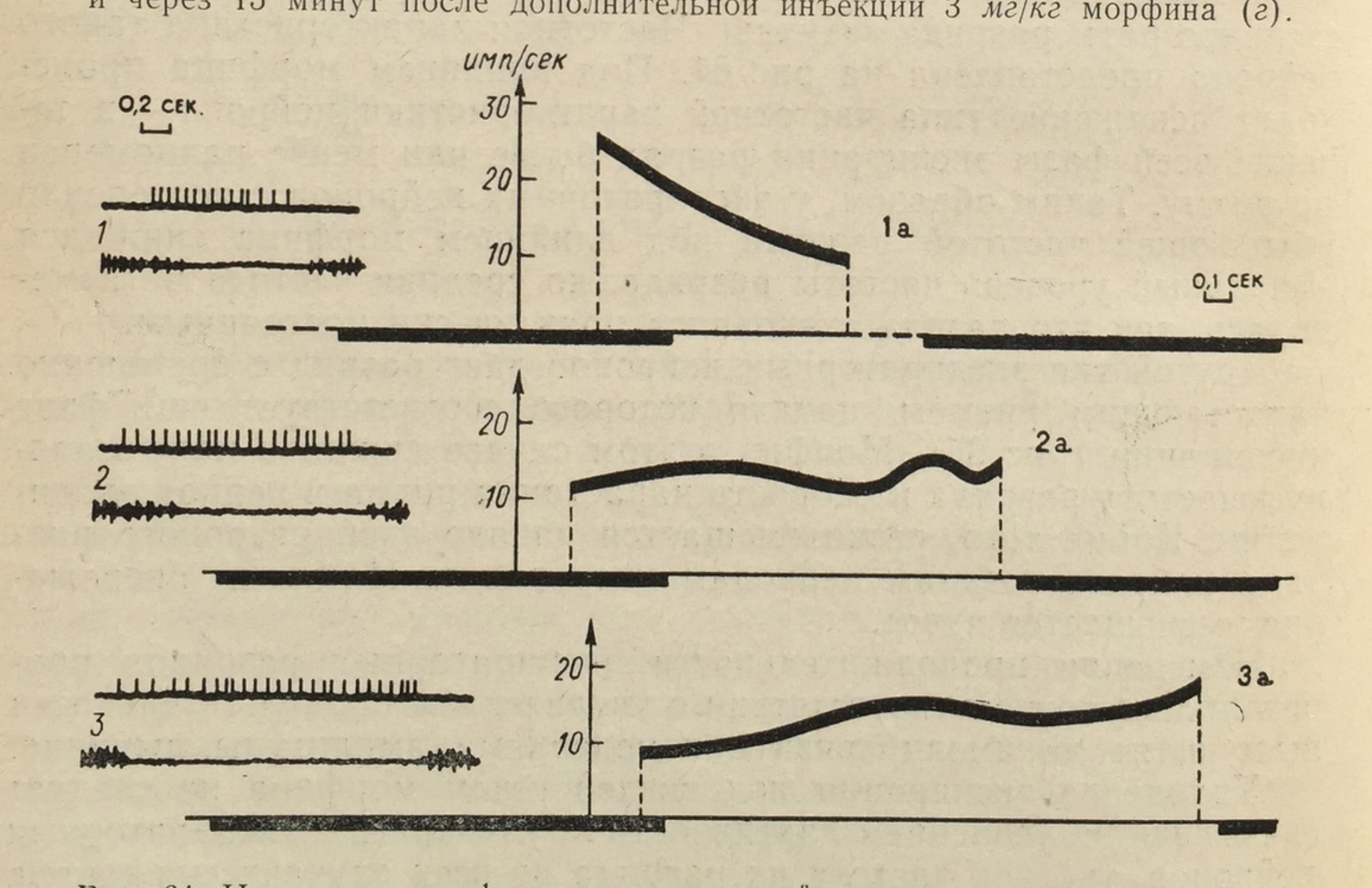


Рис. 64. Искажение морфином «классической» характеристики экспираторного нейрона.

1 — запись активности экспираторного нейрона (верхняя кривая) и диафрагмы (нижняя кривая); *1а* — частотная характеристика этого нейрона; *2* и *2а* — то же через 30 минут после введения морфина; *3* и *3а* — через 50 минут после введения. Периоды сокращения диафрагмы обозначены черной линией на оси абсцисс.

рис. 60). Однако средняя частота разряда снижается, примерно, в одинаковой степени у обеих групп нейронов (на 20—30%) у инспираторных и на 15—40% — у экспираторных (см. рис. 61).

Таким образом, морфин угнетает как инспираторную, так и экспираторную группы дыхательных нейронов, но инспираторную — в большей степени. Разряды инспираторных нейронов становятся короче, реже и занимают меньшую часть фазы инспирации, чем в норме. Это может быть результатом нарушения синхронности в работе инспираторной популяции.

Снижение активности инспираторной группировки нейронов приводит к ослаблению ее тормозящего влияния на экспиратор-

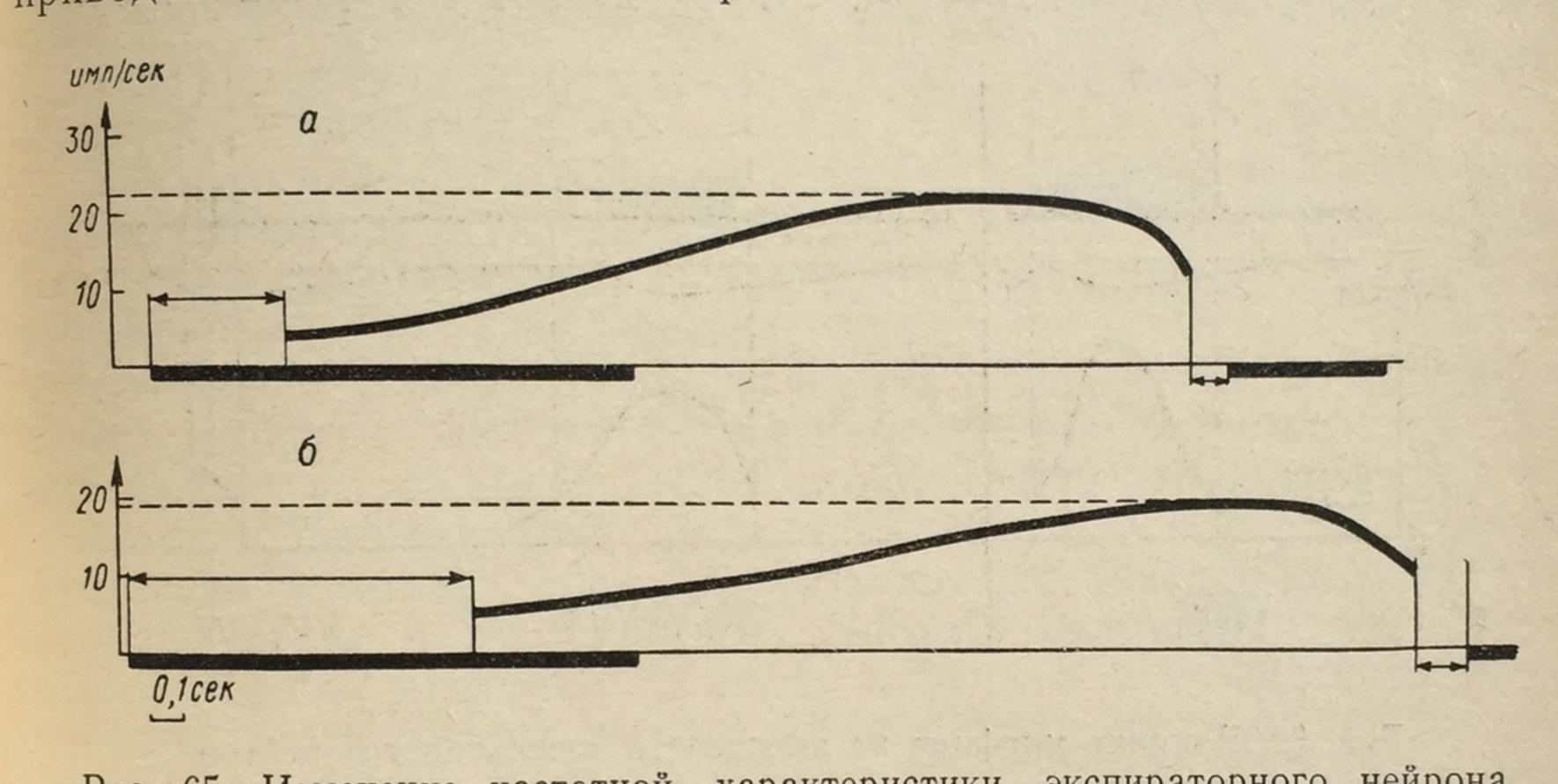


Рис. 65. Изменение частотной характеристики экспираторного нейрона после введения морфина.

Частотная характеристика до (*а*) и через 20 минут (*б*) после введения морфина (2 *мг/кг*). Черные линии на оси абсцисс — периоды сокращения диафрагмы. Запаздывание начала разряда по отношению к диафрагмальному разряду обозначено стрелкой.

ную группировку. Разряды экспираторных нейронов становятся продолжительнее, частота следования отдельных импульсов увеличивается. Однако удлинение экспирации, видимо, зависит не только от угнетения инспираторной группы нейронов, но и от усиления влияния супрабульбарных антиинспираторных структур.

Влияние морфина на активность «переходных» нейронов. В системе бульбарного дыхательного центра имеются нейроны, занимающие промежуточное положение в дыхательном цикле: они включаются в активность либо в конце первой половины вдоха, частота их разряда возрастает к концу вдоха и постепенно затухает в период первой половины выдоха (инспираторно-экспираторные нейроны), либо на границе экспирации и инспирации (экспираторно-инспираторные нейроны). Функциональное значение таких нейронов, видимо, заключается в облегчении перехода одной фазы дыхания в другую.

Влияние морфина на активность «переходного» нейрона инспираторно-экспираторного типа представлено на рис. 66. Его разряд

имел максимум частоты на границе вдоха и выдоха. Морфин вызвал уменьшение продолжительности и частоты этого разряда с резким искажением частотной характеристики.

Влияние морфина на «недыхательные» нейроны ретикулярной формации. Как было изложено выше, наибольшее количество первичных дыхательных нейронов имеется в области мелкоклеточного ретикулярного ядра, в непосредственной близости от ядер солитарного тракта или обоюдного ядра. В первой зоне Baumgarten et al. (1960) выделяли своеобразное инспираторное ядро — область, состоящую из крупных полигональных клеток с дендритами, отходящими далеко в окружающую ретикулярную формацию. Около

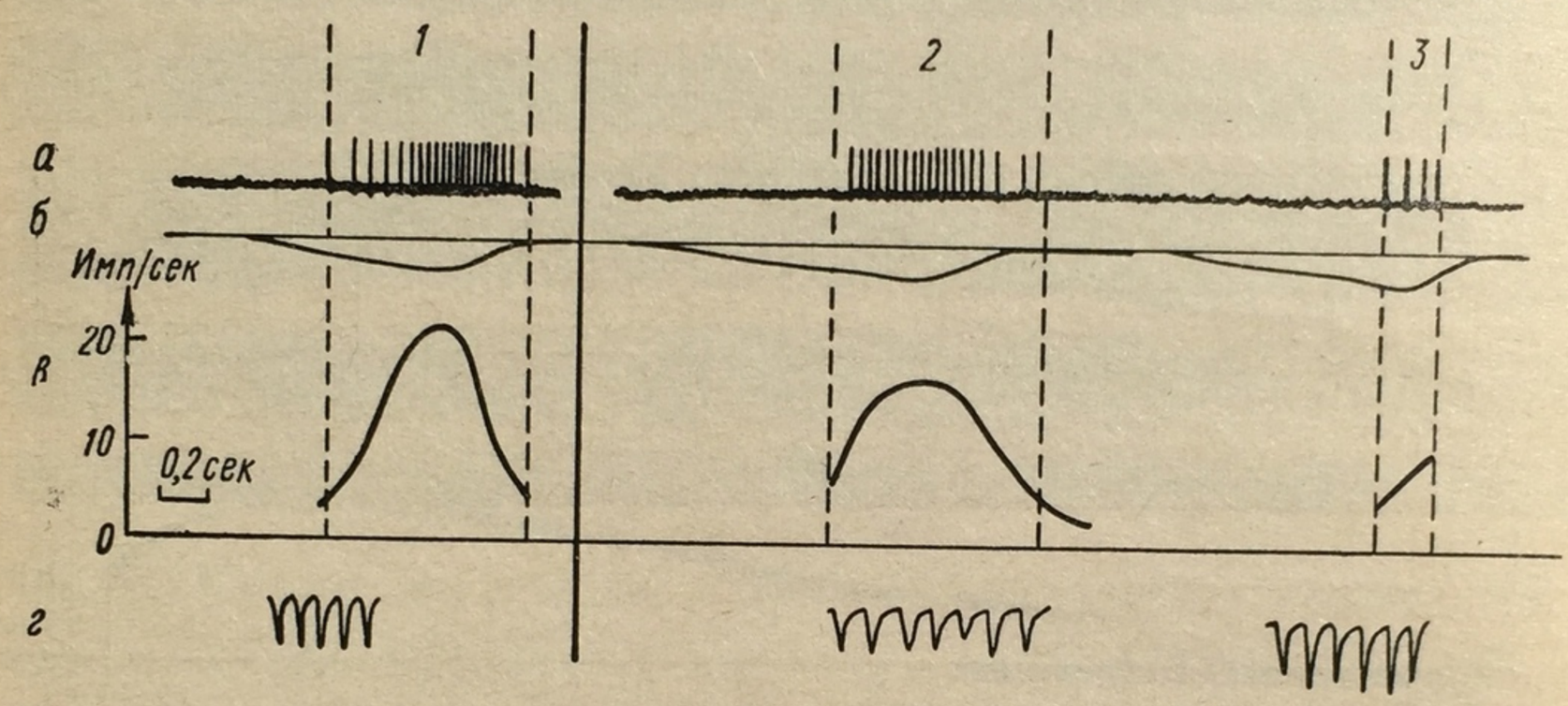


Рис. 66. Влияние морфина на активность «переходного» нейрона.
а — активность инспираторно-экспираторного нейрона; *б* — пневмограмма; *в* — частотные характеристики разрядов; *г* — кимограмма дыхания.
1 — до введения; *2* — через 5 минут после введения морфина (2 *мг/кг*); *3* — через 30 минут после введения.

этих клеток лежат мелкие, веретенообразные нейроны, которые могут играть роль вставочных элементов. Однако дыхательные нейроны не имеют все же какой-то определенной, присущей только им, цитологической организации. Окружающие нервные элементы ретикулярной формации морфологически трудно отличимы от предполагаемых дыхательных нейронов, так что единственным критерием для отнесения тех или иных клеток к «дыхательным» является соответствующая периодическая активность, связанная с фазами дыхания.

Для сопоставления действия морфина на дыхательные нейроны и на активность нейронов, расположенных в тех же зонах продолговатого мозга, но дающих спонтанный разряд, не связанный с фазами дыхания, была проведена серия опытов.

От разных ретикулярных нейронов отводились спонтанные разряды с нерегулярным ритмом и частотой от 0,5 до 30 *имп/сек*. Морфин в дозе, угнетающей дыхание (2 *мг/кг*) и закономерно угнетающей активность инспираторных нейронов, не вызывал определенных характерных сдвигов активности недыхательных нейронов мелкоклеточного ядра. В одних случаях происходило учаще-

ние разряда приблизительно в два раза, в других — урежение на 15—30% и в ряде случаев спонтанная активность не изменялась. Направление изменений не зависело от исходной частоты разряда. Таким образом, спонтанная активность ретикулярных нейронов, не связанная с фазами дыхания, изменяется морфином неоднотипно. Неоднотипность изменений активности ретикулярных нейронов позволяет предполагать, что сдвиги ритма разряда отражают не столько результат прямого действия морфина на изученные нейроны, сколько обусловлены интрацентральными сдвигами. То же относится и к нейронам гигантоклеточного ретикулярного ядра (А. А. Грантынь, 1965б), спонтанные разряды которых под влиянием морфина могли увеличиваться, уменьшаться или оставаться без изменения.

Влияние анальгетиков на чувствительность дыхательного центра к углекислоте. Как известно, важную роль в регуляции дыхания имеет концентрация углекислоты во вдыхаемом воздухе. Повышение уровня CO_2 вызывает увеличение разряда инспираторных нейронов и вовлечение в активность новых единиц. Экспираторные разряды дают на фоне вдыхания углекислоты более редкий разряд, но учащение ритма и вовлечение наблюдается также и в этой группе нейронов. Гипервентиляция или вдыхание чистого кислорода вызывает снижение частоты инспираторных разрядов.

По данным А. А. Грантыня (1965а), при переводе дыхания экспираторных животных на смесь кислорода и углекислоты (5%) происходит увеличение амплитуды и частоты дыхания, сопровождающееся уменьшением продолжительности инспираторного разряда (укорочение вдоха) при увеличении максимальной частоты и крутизны нарастания ритма в разряде. Точного соответствия между амплитудой вдоха и частотой инспираторного разряда в каждом отдельном цикле не наблюдалось.

Прямые данные о том, как изменяет морфин и другие наркотические анальгетики ответы дыхательных нейронов на углекислоту, нам не известны.

Давно уже было отмечено, что морфин уменьшает влияние углекислоты на дыхание. Для того, чтобы вызвать такое же увеличение объема дыхания, как и до морфина, концентрация углекислоты во вдыхаемом воздухе должна быть гораздо большей. В детальных исследованиях на людях (Maloney, Tatum, 1930; Keats, Beecher, 1952) было выявлено, что после введения морфина изменение минутного объема дыхания в ответ на добавление 5% углекислоты ко вдыхаемому воздуху значительно уменьшается. При этом на фоне действия морфина углекислота углубляла дыхание, но не вызывала учащения ритма дыхательных движений. В табл. 24 приведены некоторые данные такого рода.

Морфин в дозе 15 *мг/кг* вызвал снижение объема дыхания (с 6,1 до 4,4 *л/мин*) без сдвига ритма дыхания. Стимуляция дыхания, вызванная вдыханием повышенной концентрации углекислоты (объем дыхания возрастал с 6,1 до 35 *л/мин*), после морфина проявлялась в незначительной степени.

ТАБЛИЦА 24

Изменение дыхания после введения морфина
(по Maloney, Tatum, 1930)

	CO_2 (*мм рт. ст.*)	Число вдохов (в *мин*)	Объем дыхания (*мл*)	Минутный объем (*л/мин*)
Исходные показатели дыхания:				
обычное дыхание	48	11	550	6,1
дыхание при повышенной концентрации углекислоты	67	16	2225	35
Через 2 часа после введения 15 *мг* морфина:				
обычное дыхание	52	11	400	4,4
дыхание при повышенной концентрации углекислоты	67	14	900	13

Морфин резко ослабляет стимулирующее влияние углекислоты в дозах, не изменяющих дыхательных рефлексов (Loeschcke et al., 1953; Eckenhoff et al., 1955). Однако из этих данных трудно определить, изменяет ли морфин возбудимость специализированных хеморецептивных нейронов продолговатого мозга, нарушает ли их активирующее влияние на первичные дыхательные нейроны или просто понижает возбудимость последних. Структуры бульбарного дыхательного центра, чувствительные к углекислоте, отличны от нейронов, участвующих в рефлекторном возбуждении дыхания. Была высказана мысль, что в зоне дыхательного центра, в ретикулярной формации ствола мозга, находятся две разные системы, из которых одна реагирует на внутриклеточные изменения концентрации CO_2, а другая — на поступающие в центр рефлекторные импульсы. Возможно, что анальгетики могут оказывать независимое воздействие на эти различные механизмы.

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ «ВТОРИЧНЫХ» ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Дыхательные нейроны, расположенные в латеральной ретикулярной формации, не имеют прямых нисходящих связей со спинным мозгом. Активность «первичных» дыхательных нейронов, очевидно, реализуется через посредство гигантских и крупных клеток медиальных ядер ретикулярной формации, которые можно рассматривать как эффекторные структуры, имеющие непосредственную анатомическую связь с мотонейронами диафрагмы и межреберных мышц.

О путях передачи возбуждения от «первичных» дыхательных нейронов к эффекторным структурам, осуществляющим сокращение дыхательных мышц, не имеется четких представлений. Однако независимо от того, существует ли прямой путь от инспираторной группировки к диафрагмальным мотонейронам или нет, в осуще-

ствление дыхательных движений (вдох — выдох), безусловно, вовлекаются нейроны так называемых «экспираторных» и «инспираторных» зон, которые можно рассматривать как «вторичные» дыхательные нейроны. Локальная электростимуляция в пределах этих ядерных образований продолговатого мозга и моста сопровождается появлением выраженных дыхательных реакций инспираторного или экспираторного типа.

В единственной работе, где исследовалось действие анальгетиков на эффект стимуляции дыхательного центра (Ngai, 1961), наблюдения были проведены всего на нескольких животных с применением толстых электродов и без определения локализации раздражения. Поэтому утверждения авторов, что анальгетики только угнетают дыхательные реакции, вызванные стимуляцией инспираторного центра, мы не можем признать убедительными.

В наших исследованиях, посвященных топографии и функциональной организации бульбарного дыхательного центра (Ма Чуань-ген, А. В. Вальдман, 1963; А. В. Вальдман, Ма Чунь-ген, 1964а, б; А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисова, 1969), опыты производились на ненаркотизированных (децеребрированных) кошках. После удаления части мозжечка открывался доступ к дну IV желудочка. В разные структуры продолговатого мозга вводилось 2—3 униполярных, изолированных на всем протяжении (кроме кончика) электрода, имеющих диаметр 50 *мк*. Стимуляция производилась короткими сериями (15 секунд) прямоугольных импульсов (напряжение — 0,5—2 *в*, длительность — 1 *мсек*) в ритме 30—60 *имп/сек*. Локализация раздражения (после проведения точечной электрокоагуляции через раздражающие электроды) в каждом опыте определялась на срезах мозга по разработанному в нашей лаборатории методу. Положение активного кончика электрода идентифицировалось по схемам фронтальных срезов ствола мозга кошки, выполненных в нашей лаборатории А. А. Грантынем (1963). Ответные дыхательные реакции регистрировались пневмографом через канюлю, введенную в межплевральное пространство. Были получены факты, позволившие уточнить представление об организации бульбарного дыхательного центра и определить влияние наркотических анальгетиков на различные компоненты этого центра.

В общем виде организация системы «вторичных» дыхательных нейронов представляется следующим образом (см. схему на рис. 58).

Эффекторные нейроны, при стимуляции которых можно получить максимальные экспираторные и инспираторные реакции, заложены в вентро-медиальных отделах ретикулярной формации продолговатого мозга. Поскольку топографическое расположение инспираторных (*1, 2*) и экспираторных (*3*) нейронов различно, то выделяются инспираторная ($И_2$) и экспираторная ($Э_2$) зоны вторичных дыхательных нейронов. Именно в этих зонах (область гигантоклеточного и, частично, вентрального ретикулярных ядер) располагаются гигантские и крупные нейроны, отдающие аксоны,

нисходящие до грудных отделов спинного мозга, т. е. как раз туда, где заложены мотонейроны дыхательных (межреберных) мышц, вызывающих максимальные инспираторные ($И_3$) или экспираторные ($Э_3$) дыхательные движения.

В зоне инспираторных эффекторных нейронов должны существовать клетки (*1*), связанные преимущественно со спинальными мотонейронами, иннервирующими диафрагму (*Д*) и участвующие в обычном дыхании. Отдельно от них расположены нейроны (*2*), которые участвуют только при максимальных инспираторных реакциях. Их влияние ориентировано, главным образом, на мотонейроны ($И_3$), иннервирующие межреберные инспираторные мышцы.

В области ретикулярных ядер продолговатого мозга и в прилегающих зонах мозга проходит много нервных путей, в том числе нисходящих до грудных сегментов спинного мозга (ретикуло-, вестибуло-, тектоспинальные). По этим путям реализуются нисходящие облегчающие (условно — *4*) или тормозящие (условно — *5*) влияния на нейроны сегментарного уровня, в том числе, на мотонейроны дыхательных мышц ($И_3$, $Э_3$). Эффекторные нейроны бульбарного дыхательного центра имеют непосредственное отношение к амплитуде экскурсий грудной клетки и диафрагмы. Они обусловливают сдвиги по фазе дыхания в сторону экспирации или инспирации. Через их посредство в дыхательный цикл вовлекаются дополнительные мышцы при форсированном режиме дыхания.

Мотонейроны спинального уровня (диафрагмальные — *Д*, особенно межреберных мышц — $Э_3$, $И_3$) находятся под влиянием нисходящей системы ретикулярной формации (тормозные — *5* или облегчающие — *4* воздействия).

При изучении влияния анальгетиков на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией разных образований продолговатого мозга, было обнаружено, что результат действия морфина и промедола обусловлен локализацией раздражения. В зависимости от морфологической принадлежности раздражаемой структуры и, отчасти, характера ответной дыхательной реакции не только эффективность, но и направленность действия анальгетиков была различной.

Все разнообразие дыхательных ответов, возникающих при стимуляции разных отделов дыхательного центра, и изменение этих реакций под влиянием анальгетиков может быть сведено к четырем основным типам (рис. 67).

Не выраженный по амплитуде инспираторный сдвиг с учащением дыхания или экспираторный сдвиг с замедлением дыхания (I тип) возникал при стимуляции дорсо-латеральной ретикулярной формации, преимущественно области мелкоклеточного ретикулярного ядра. Без какого-либо предварительного облегчения эти реакции подавлялись малыми дозами анальгетиков, при введении морфина и промедола в дозе 0,25—0,6 *мг/кг* наблюдалось снижение амплитуды сдвига, а при 2—3 *мг/кг* — полное подавление реакции.

На рис. 68 видно, что экспираторная реакция с замедлением ритма дыхательных движений после введения морфина в дозе 0,5 *мг/кг* изменилась так, что уменьшилась амплитуда сдвига по фазе дыхания и не возникало больше значительного замедления ритма во время раздражения. После дополнительного введения морфина в дозе 1 *мг/кг* реакция была полностью подавлена.

Иначе изменились под влиянием анальгетиков дыхательные реакции, вызванные стимуляцией дыхательных зон в области гигантоклеточного и вентрального ретикулярных ядер. Характерным для этих случаев было двухфазное действие: под влиянием небольших доз анальгетиков дыхательные реакции первоначально усиливались, по мере увеличения дозы анальгетиков ритм фонового дыхания снижался, однако амплитуда сдвигов в сторону экспирации или инспирации продолжала увеличиваться. Замедление ритма дыхания, которое часто обнаруживалось на высоте экспираторного сдвига, под влиянием анальгетиков устранялось При полном подавлении инспираторной или экспираторной реакции под влиянием больших доз анальгетиков никаких изменений ритма дыхания во время стимуляции не происходило. На рис. 69 представлен результат опыта с введением промедола. При дробных последовательных введениях анальгетика первоначально усиливалась выраженность дыхательных (в данном случае экспираторных) реакций. Амплитуда сдвига по фазе дыхания возрастала в 2—3 раза. Одновременно с увеличением экспираторного сдвига усиливалось и замедление ритма дыхания в период стимуляции. От суммарных доз — 2—3 *мг/кг* происходило снижение первоначально усиленных реакций до исходного уровня, а при больших дозах они

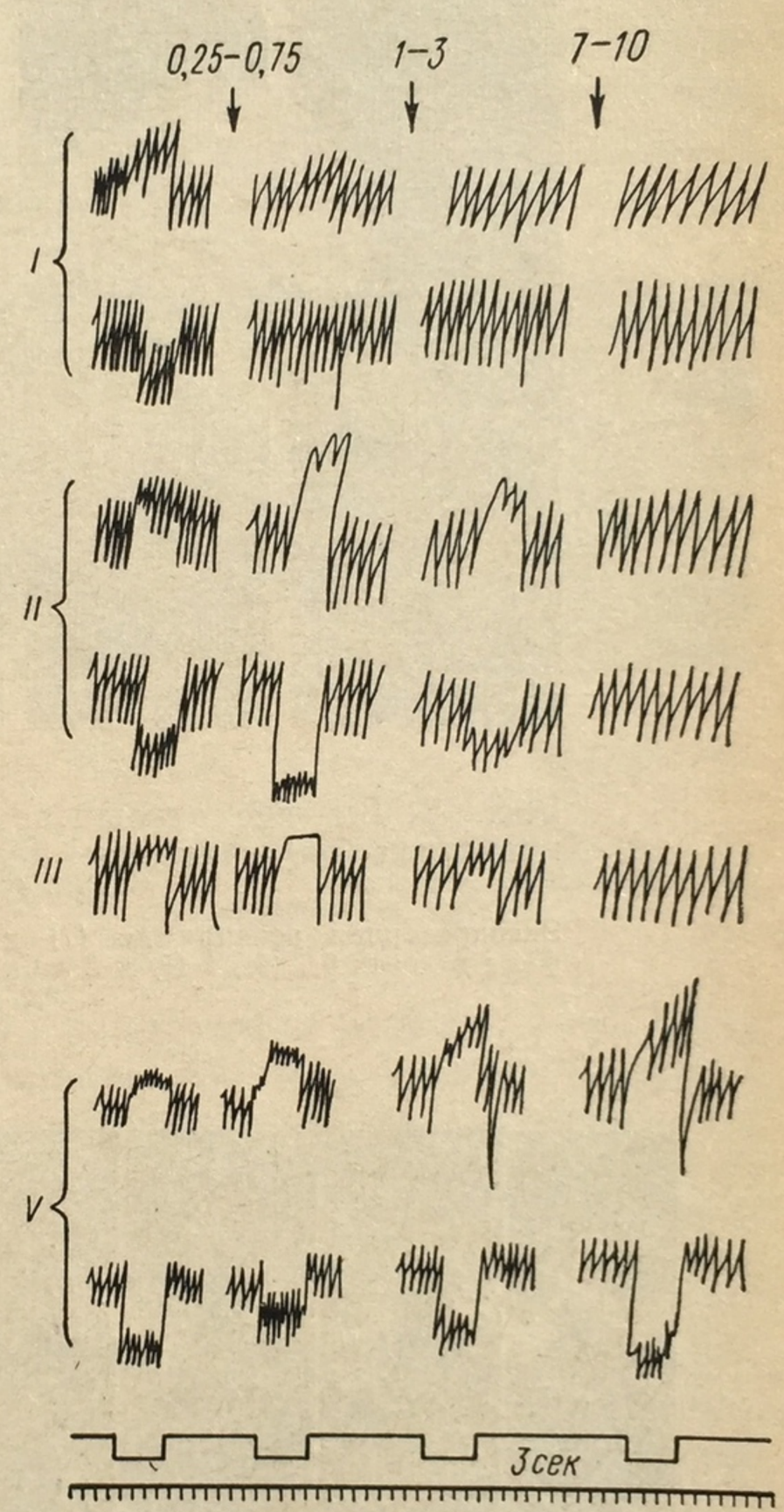


Рис. 67. Схематическое изображение различных типов (I, II, III, IV) дыхательных ответов и их изменение под влиянием анальгетиков

I, II — экспирация; *III, IV* — инспирация. Цифры вверху — дозы морфина и промедола в *мг/кг*. Внизу — отметка раздражения и времени (3 *сек*).

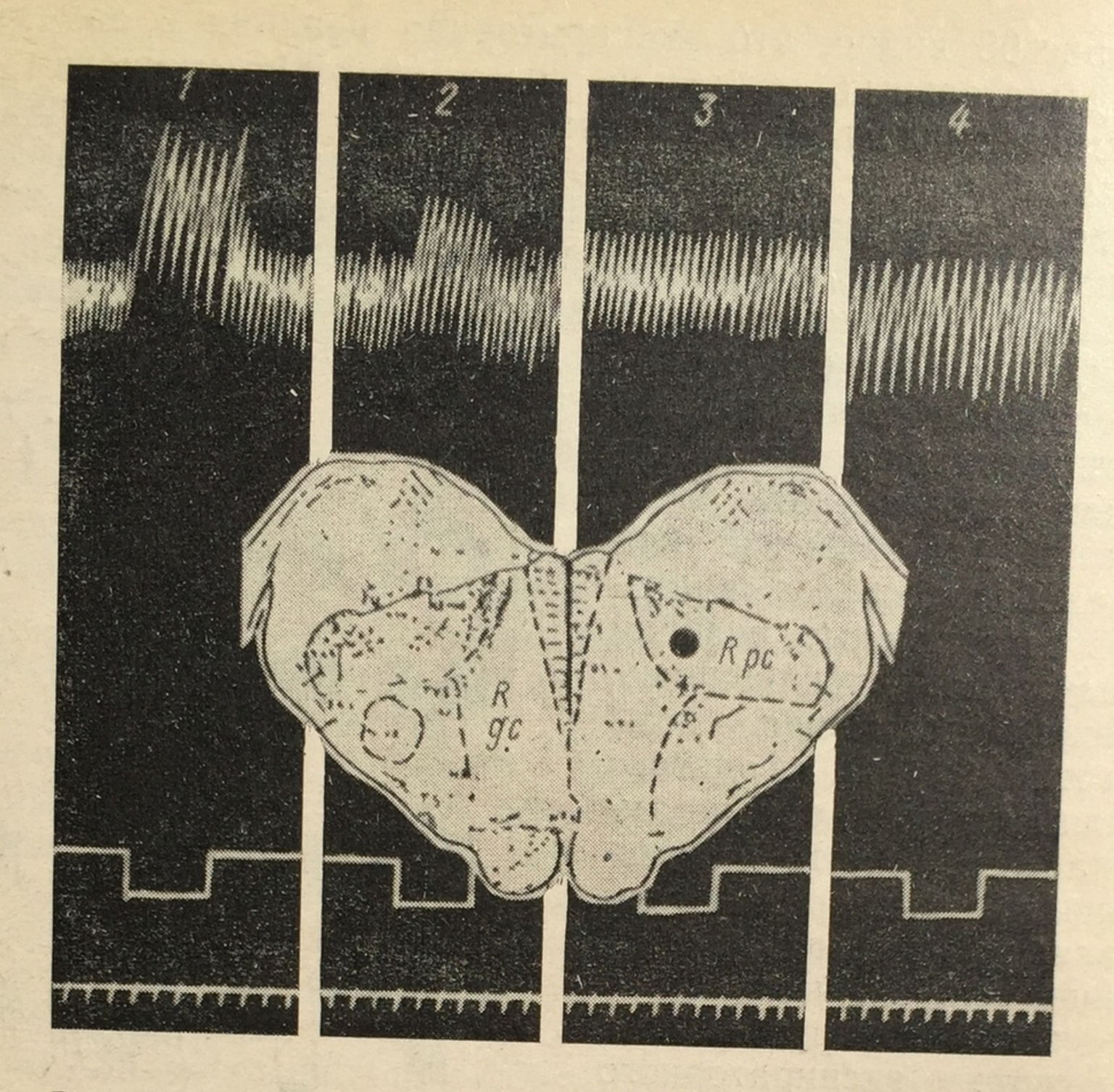


Рис. 68. Влияние анальгетиков на дыхательные реакции, вызванные раздражением мелкоклеточного ретикулярного ядра (I тип).

Экспираторная реакция до (*1*) и после дробного введения морфина в дозах 0,5 (*2*), 1 (*3*) и 2 *мг/кг* (*4*). Раздражение — 30 *имп/сек*; 0,2 *в*.

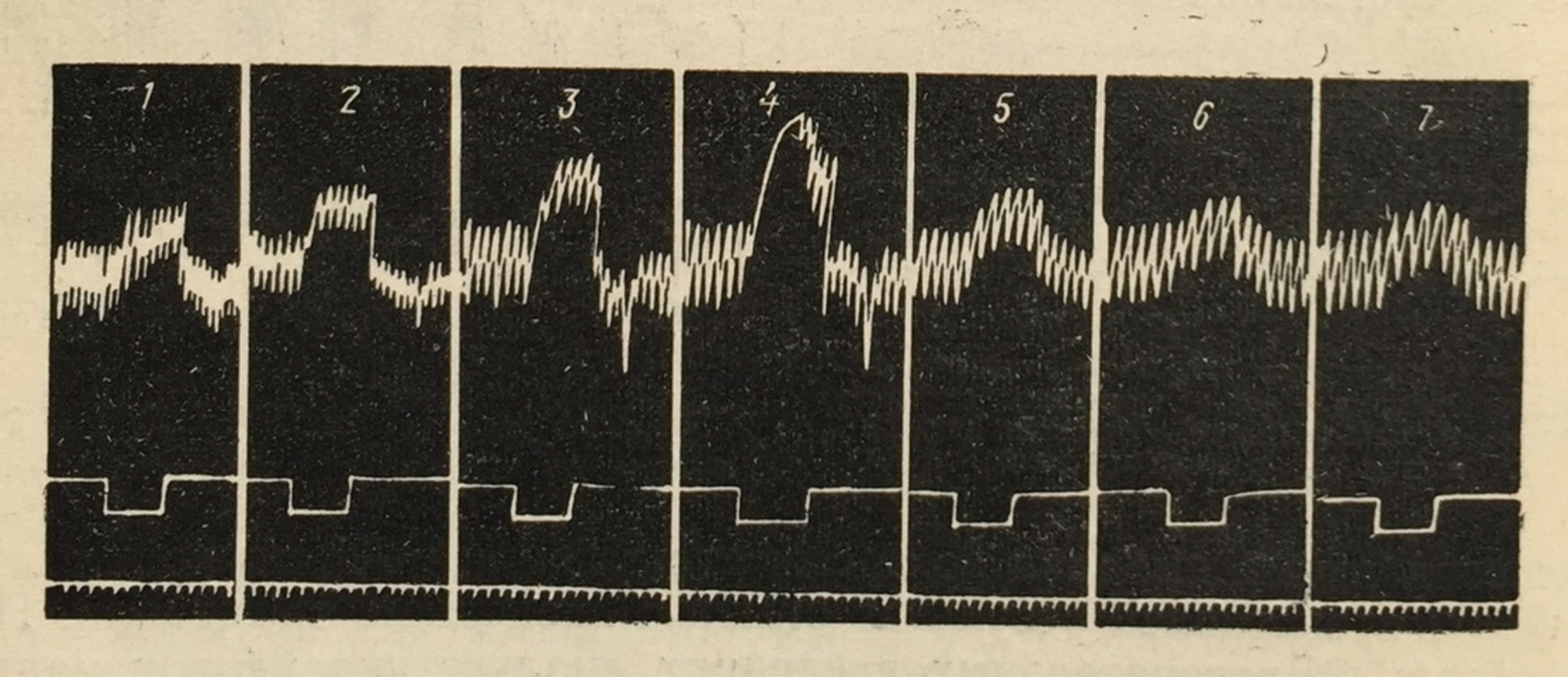


Рис. 69. Влияние промедола на дыхательные реакции, вызванные раздражением вентрального ретикулярного ядра (II тип).

До (*1*) и после дробного введения промедола в дозах 0,25 (*2*), 1 (*3, 4*), 0,5 (*5*) и 3 *мг/кг* (*6, 7*).

полностью исчезали. При этом исчезали и изменения дыхательного ритма в период стимуляции.

При стимуляции некоторых зон ретикулярной формации (дорсальная и ростральная области гигантоклеточного ядра, так называемое парагигантоклеточное ядро) возникала дыхательная реакция особого типа. Без всякого сдвига по фазе происходило уменьшение амплитуды дыхательных размахов с отчетливым ограничением инспирации (III тип). По направленности эта реакция являлась экспираторной, но по существу сводилась к торможению инспирации. Под влиянием небольшой дозы анальгетиков (0,25 *мг/кг*) эта реакция усиливалась, так что происходило полное торможение инспирации и остановка в фазе экспирации. При незначительном увеличении дозы морфина или промедола (до 0,5—1 *мг/кг*) экспираторная пауза исчезала (как бы восстанавливалась исходная реакция), а после введения анальгетиков в суммарных дозах 1,5—2 *мг/кг*, этот тип дыхательных ответов больше не воспроизводился (рис. 70).

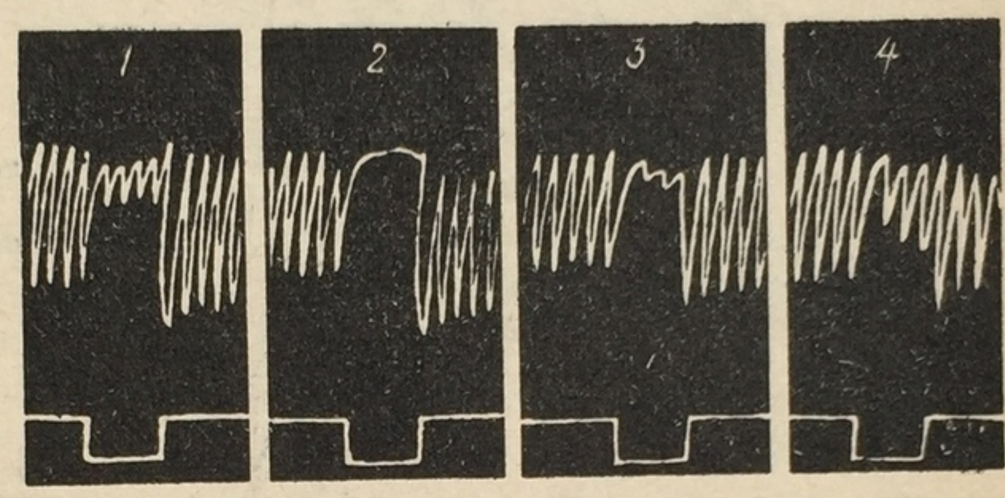


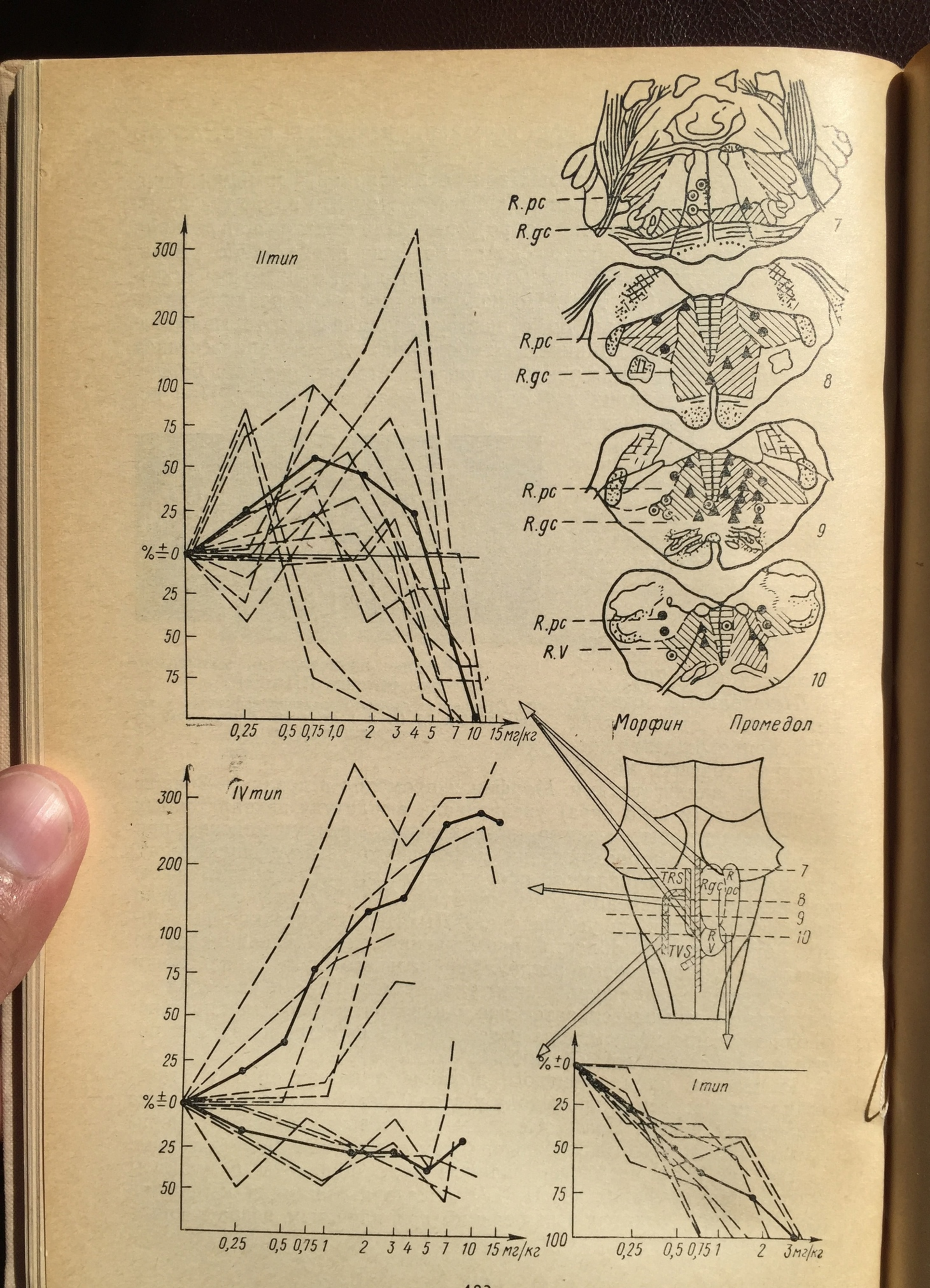
Рис. 70. Влияние промедола на экспираторные реакции (III тип).

До (*1*) и после дробного введения промедола в дозах 0,25 (*2*), 0,5 (*3*) и 1 *мг/кг* (*4*). Внизу — отметка раздражения (3 *сек*).

Дыхательные ответы, вызванные стимуляцией области прохождения нисходящих трактов, не подавлялись анальгетиками. Морфин и промедол в дозах 1—3 *мг/кг* значительно (в 2—3 раза) увеличивали амплитуду инспираторных или экспираторных сдвигов, возникающих преимущественно при стимуляции зоны прохождения медиального ретикулоспинального тракта и зоны центрального продольного пучка. При значительном дальнейшем увеличении дозы морфина (до 15 *мг/кг*) амплитуда возросших реакций не уменьшалась. Дыхательные реакции, вызванные стимуляцией области прохождения вестибуло-спинального тракта и латерального ретикуло-спинального пути, анальгетики практически не изменяли. Амплитуда ответов могла первоначально несколько уменьшаться, затем восстанавливаться, но даже при введении морфина и промедола в дозе 10—15 *мг/кг* не наступало подавления дыхательных реакций.

Изменение ритма фонового дыхания в наших опытах происходило при введении промедола в дозе 0,5 *мг/кг* и морфина 1 *мг/кг* (пороговые дозы). Почти все типы дыхательных ответов изменялись от доз анальгетиков больших, чем сдвиги исходного дыхания.

На рис. 71 в схематизированном виде обобщены результаты опытов. На графиках (I, II, IV) показана динамика изменений разных типов дыхательных реакций под влиянием возрастающих доз анальгетиков.


IImun
300
200
100
75
50
25
%±0
25
50
75
0,25 0,5 0,75 1,0 2 3 4 5 7 10 15мг/кг
IVmun
300
200
100
75
50
25
%±0
25
50
0,25 0,5 0,75 1 2 3 4 5 7 10 15мг/кг
R.pc
R.gc
7
R.pc
R.gc
8
R.pc
R.gc
9
R.pc
R.V
10
Морфин
Промедол
TRS
Rgc
R pc
TVS
R V
7
8
9
10
%±0
Imun
25
50
75
100
0,25 0,5 0,75 1 2 3мг/кг

Из приведенных наблюдений следует, что действие анальгетиков на дыхательные реакции, полученные с различных морфологических образований продолговатого мозга, неодинаково. Существо изложенных выше фактов можно удовлетворительно объяснить, базируясь на схеме функциональной организации бульбарного дыхательного центра (см. рис. 58). Изменение ритма фонового дыхания, которое в наших опытах начинало проявляться при введении промедола в дозе 0,5 *мг/кг* и морфина 1 *мг/кг*, возникает от снижения возбудимости первичных инспираторных нейронов. Под влиянием небольших доз анальгетиков (0,25—1 *мг/кг*) происходит усиление дыхательных ответов как при раздражении медиальных ретикулярных ядер (инспираторная — $И_2$ и экспираторная — $Э_2$ зоны), так и области прохождения ретикуло- и тектоспинальных путей.

Нет никаких оснований для допущения первичного стимулирующего влияния анальгетиков на эти ретикулярные нейроны. На основании целой серии экспериментов, проделанных в нашей лаборатории, было доказано, что анальгетики способны подавлять различные проявления торможения в центральной нервной системе, в том числе и тормозные нисходящие влияния, возникающие при стимуляции ретикулярной формации. Поэтому и в данном случае усиление инспираторных реакций, которое проявляется при стимуляции области ретикулярного ядра покрышки, обусловлено растормаживающим действием анальгетиков. Существование тормозящих нейронов (*5*, см. схему на рис. 58) в системе дыхательного центра допускается рядом авторов и следует также из наших экспериментальных данных.

Тормозные влияния более ростральных отделов мозгового ствола угнетаются анальгетиками сильнее и в меньших дозах (А. В. Вальдман, 1957г, 1958а). Этим объясняется тот факт, что реакции III типа (экспираторное угнетение дыхания без сдвига по фазе, т. е. торможение инспирации), возникающие при стимуляции нейронов экспираторных зон, сперва усиливаются при введении морфина и промедола в дозе 0,25 *мг/кг*, так что возникает полное торможение инспирации, а от немного большей дозы тех же веществ полностью исчезают. Ритм фонового дыхания при этом еще не менялся. Только от значительно больших доз морфина и

Рис. 71. Влияние возрастающих доз морфина и промедола на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией различных ретикулярных ядер.

На графиках по оси абсцисс — дозы морфина и промедола (в логарифмической шкале); по оси ординат — динамика изменений амплитуды дыхательных реакций (в % к исходному уровню) под влиянием различных доз морфина и промедола. Жирная линия — средние данные.

На срезах мозга 7—10 показана локализация раздражения с обозначением типа дыхательного ответа и его изменения при применении анальгетиков, черные кружки — I тип; треугольники — II тип; кружки с точкой — IV тип. Ниже в схематизированном виде — проекции на дно IV желудочка основных морфологических структур ретикулярной формации. Соответственно линиям 7—10 показаны срезы продолговатого мозга кошки с обозначением пунктов стимуляции и условными обозначениями типа ответной реакции, *R.pc* — мелкоклеточное ретикулярное ядро; *R.gc* — гигантоклеточное ретикулярное ядро; *R.V.* — вентральное ретикулярное ядро; *TRS* — ретикуло-спинальный тракт; *TVS* — вестибуло-спинальный тракт.

промедола (7—10 *мг/кг*) происходит угнетение ретикулярных нейронов, так что их стимуляция больше не вызывает сдвигов дыхания.

Дыхательные реакции, возникающие при раздражении латеральных ретикулярных образований, подавляются анальгетиками без предварительного облегчения. Это происходит потому, что зоны, откуда возникают подобные дыхательные реакции, не являются собственно зонами дыхательного центра. Посредством синаптических связей они функционально объединены с инспираторными или экспираторными зонами. Анальгетики очень легко подавляют такие сопряженные реакции, очевидно, вследствие угнетения распространения возбуждения к эффекторным структурам.

Дыхательные реакции, возникновение которых связано главным образом с возбуждением ретикуло-спинальных и вестибуло-спинальных нисходящих путей, не угнетаются даже большими дозами, анальгетиков, так как эти реакции обусловлены непосредственной активацией спинальных дыхательных нейронов ($И_3$, $Э_3$, см. схему рис. 58).

ВЛИЯНИЕ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ СТИМУЛЯЦИЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Важную роль в функции дыхательного центра имеет афферентная импульсация, поступающая по волокнам блуждающего нерва (X) от проприоцепторов легких и языкоглоточного нерва (IX), от хеморецепторов сосудистых зон. В обоих случаях афферентная импульсация поступает через систему солитарного тракта (*N. F. S*) к инспираторным или экспираторным нейронам (см. схему на рис. 58).

Давно известно, что влияние блуждающего нерва на дыхательные движения разнообразно, в зависимости от силы и частоты примененного раздражения и от того, в какую фазу дыхания оно наносится. Раздражение центрального отрезка блуждающего нерва стимулами низкой частоты вызывает, преимущественно, активацию инспираторных механизмов, высокой — торможение инспираторных и активацию экспираторных. Различное влияние блуждающего нерва на дыхание зависит от неодинаковых порогов чувствительности разных типов волокон, проходящих в составе блуждающего нерва и связанных с разными рецепторами. Толстые миелиновые, быстропроводящие волокна типа А-альфа, связанные, главным образом, с проприоцепторами легочной ткани, при высокочастотной активации вызывают экспираторную реакцию (или торможение инспирации). Несколько более тонкие миелиновые волокна типа А-бета при стимуляции в редком ритме вызывают слабую инспирацию, а в более частом — экспираторную реакцию. При активации тонких, медленнопроводящих волокон группы В возникает только инспираторная реакция с учащением дыхания.

Афферентные волокна от блуждающего и языкоглоточного нервов распространяются в солитарном пучке и заканчиваются, частично, в ядрах парасолитарного ядра. Разрушение этих зон с прилегающей дорсальной частью латеральной ретикулярной формации устраняет только дыхательные рефлексы вагусной природы, не прекращая дыхания. Разные волокна имеют преимущественную зону распределения в определенных зонах солитарной системы. У кроликов волокна, связанные с экспираторными реакциями, заканчиваются более ростро-латерально, чем волокна, имеющие отношение к инспираторным эффектам. Поэтому разрушение каудальной части устраняет только инспираторные вагусные рефлексы, а краниальной — экспираторные. У кошек такого функционального разделения «рефлекторного вагусного центра» обнаружено не было. Наличие большого количества интермедуллярных афферентных вагусных волокон второго порядка между ядрами солитарного тракта допускает иррадиацию импульсов по всей солитарной системе. Прямых доказательств синаптических связей ядра солитарного тракта с медиальными ретикулярными ядрами (дыхательные зоны Питтса) не имеется. Аксоны клеток солитарного ядра заканчиваются в прилегающей дорсо-латеральной части ретикулярной формации, а клетки последней контактируют с медиальными ядрами. В результате этого передача возбуждения из ядра одиночного тракта осуществляется через вставочные нейроны дорсо-латеральной части ретикулярной формации, являющейся ассоциативным полем.

Многочисленными исследователями отмечено, что под влиянием морфина происходит усиление торможения дыхания или экспираторных реакций, вызванных стимуляцией блуждающего нерва (М. В. Сергиевский, 1950; Г. А. Вакслейгер, 1955; Cohen, McGuigan, 1924; Maloney, Tatum, 1930; Henderson, Rice, 1939; Rickenbach, Meier, 1948, и др.). По данным З. Н. Ивановой (1961), морфин и промедол в дозах 1—2 *мг/кг* облегчают появление экспираторного эффекта (и удлиняют его) в комплексных рефлекторных реакциях, возникающих при раздражении верхних и глубоких отделов дыхательных путей.

Детальное изучение воздействия анальгетиков на афферентную импульсацию, идущую по волокнам блуждающего нерва, имеет существенное значение для расшифровки причин изменения дыхания, вызываемого этими веществами, а также для объяснения противокашлевого действия. Однако большинство наблюдений такого рода выполнялось на наркотизированных животных, что затрудняет определение истинной картины действия анальгетиков.

Влияние морфина и промедола на дыхательные реакции децеребрированных кошек, вызванные стимуляцией блуждающего нерва стимулами разной частоты, было изучено в нашей лаборатории Ма Чуань-гэном (1963). Действие анальгетиков проявлялось тем, что инспираторные реакции, возникающие при стимуляции блуждающего нерва редкими стимулами (10—30 *имп/сек*), под

влиянием малых доз (0,5—1,5 *мг/кг*) анальгетиков угнетались или извращались в экспираторные. Экспираторные реакции, возникающие при раздражении в более высоком ритме (100 *имп/сек*), не

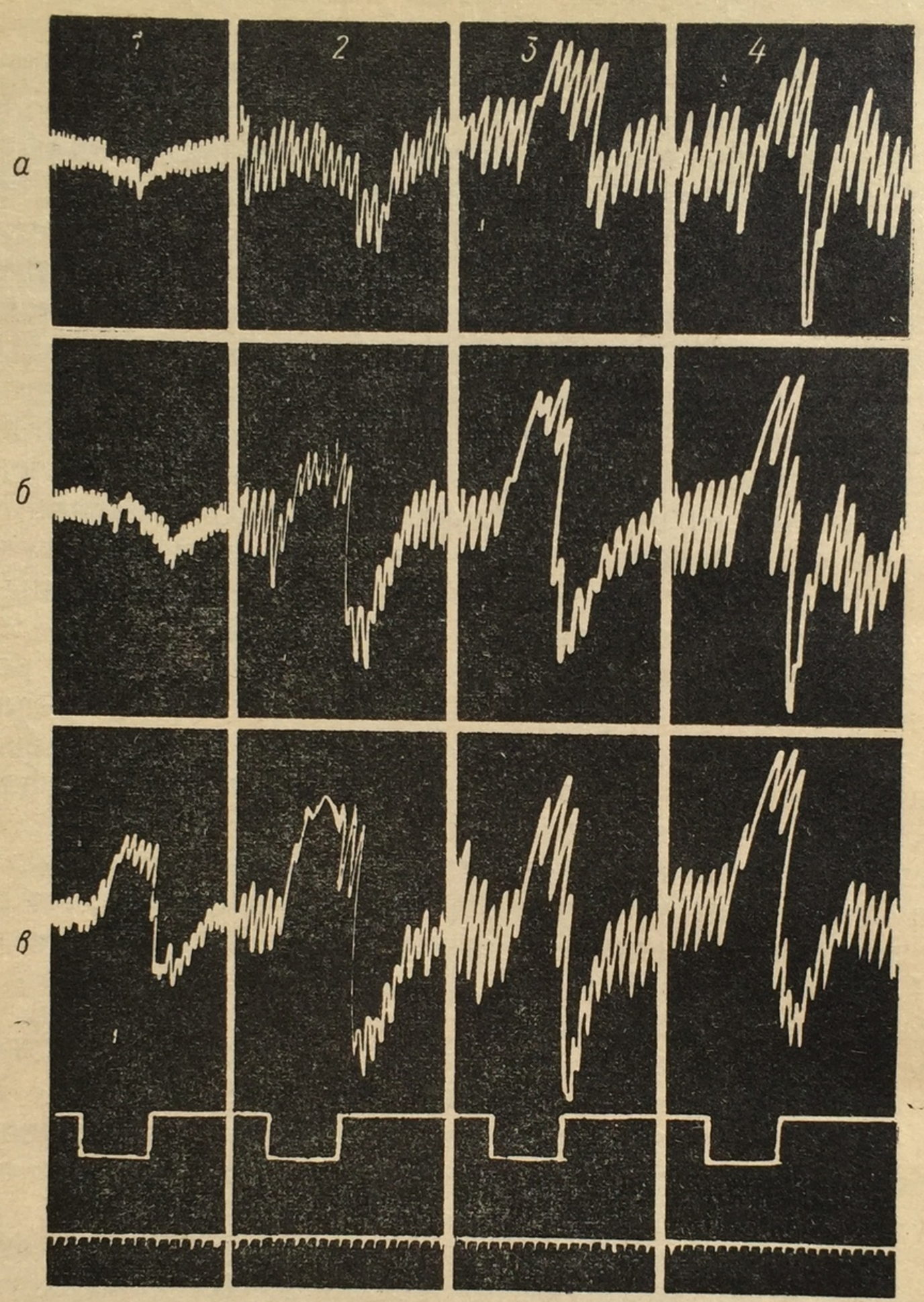


Рис. 72. Влияние морфина на дыхательные реакции, вызванные раздражением центрального отрезка блуждающего нерва стимулами разной частоты:

Запись дыхания: до (*1*) и после дробного введения морфина в дозах 0,5 (*2*), 1 (*3*) и 3 *мг/кг* (*4*). *а* — при стимуляции в ритме 10 *имп/сек*, *б* — 30 *имп/сек*, *в* — 50 *имп/сек*. Внизу: отметка раздражения, отметка времени.

подавлялись даже большими дозами анальгетиков (5—7 *мг/кг*), а в ряде случаев облегчались.

На рис. 72 представлена иллюстрация одного из опытов. Инспираторные реакции, вызванные низкочастотной стимуляцией (10—30 *имп/сек*) левого блуждающего нерва (*а*, *б*), под влиянием ма-

лых доз морфина (0,5—1 *мг/кг*) извратились в экспираторные, а при дополнительном введении препарата — экспираторные реакции еще больше возрасли по амплитуде. Экспираторные реакции, возникающие при более высоком ритме стимуляции —50 *имп/сек* (*в*), под влиянием морфина облегчались. Аналогичные данные были получены и в опытах с промедолом.

В свете выше представленных морфологических данных следует заключить, что либо на более ростральнo расположенные отделы системы солитарного тракта (связанные с экспираторными реакциями) анальгетики действуют слабее, либо влияние на экспираторные реакции меньше выражено вследствие «растормаживания» этих отделов при устранении тормозных влияний супрабульбарных структур.

Изменения дыхания, которые регистрировались в данной серии экспериментов, в основном обусловлены изменениями активности эффекторных систем дыхательного центра. Эффект нейротропных средств учитывался в количественном выражении по степени изменения инспираторного (экспираторного) сдвига фазного дыхания. Изменение этих реакций под влиянием анальгетиков может быть результатом: а) изменения возбудимости вторичных афферентных нейронов системы солитарного тракта, связанных с афферентами блуждающего нерва; б) изменения условий передачи нервного возбуждения через ассоциативные структуры от ядер солитарного тракта к эффекторным элементам дыхательного центра; в) изменения возбудимости эффекторных структур инспираторной и экспираторной зон медиальной ретикулярной формации.

Судить о состоянии интрацентрального проведения в структурах дыхательного центра весьма сложно. Некоторое представление о сдвигах возбудимости системы солитарного тракта могли дать наблюдения с непосредственной электрической стимуляцией этой зоны. Морфин в дозах 2—3 *мг/кг* усиливал экспираторную реакцию, возникающую при стимуляции ядра солитарного тракта, и не угнетал ее даже при применении больших доз, что полностью совпадает с направленностью изменений экспираторных сдвигов, вызванных высокочастотной стимуляцией блуждающего нерва. Отсюда можно заключить, что проведение афферентной импульсации, вызывающей экспираторные реакции, по системе «солитарный тракт — экспираторные нейроны» не нарушено.

Экспираторные реакции вызываются импульсацией, поступающей по толстым, быстропроводящим волокнам, связанным с системой проприоцептивной афферентации органов дыхания. Такие системы саморегуляции организованы, как правило, посредством небольшого числа функционально очень устойчивых нейронов. Поэтому отсутствие выраженного влияния анальгетиков на эти реакции может быть обусловлено структурными и функциональными особенностями организации экспираторных дыхательных реакций.

Влияния, идущие по более тонким волокнам блуждающего нерва, вызывающие инспираторные реакции с учащением ритма, ориентированы на первичные дыхательные нейроны (или на «ре-

флекторный вагусный центр»), но не непосредственно на эффекторные структуры. Видимо, поэтому угнетающее влияние анальгетиков на инспираторные дыхательные рефлексы проявляется значительно сильнее.

Что касается влияния нейротропных средств на экспираторные и инспираторные зоны медиальных ядер ретикулярной формации, то направленность сдвигов дыхательных реакций, вызванных прямой стимуляцией этих структур, в общем, совпадает с результатами опытов по раздражению блуждающего нерва, хотя и не полностью. Анальгетики значительно облегчали (в дозах 0,25—2 *мг/кг*) экспираторные и инспираторные сдвиги дыхания, а в больших дозах — подавляли их.

Таким образом, основной причиной изменений вагусных рефлекторных сдвигов дыхания является, очевидно, изменение возбудимости структур солитарного тракта и ядер, через которые реализуются дыхательные рефлексы. Возникают ли эти изменения возбудимости в результате непосредственного влияния на нейроны системы солитарного пучка или же являются следствием изменения супрабульбарных влияний (в частности, с уровня моста) — требует дальнейшего уточнения. Поскольку при оценке действия нейротропных средств на рефлекторные влияния, идущие по блуждающему нерву, важно оценивать не только сдвиги дыхания по фазе, но и изменения активности первичных дыхательных нейронов, следующая группа наблюдений была посвящена этому вопросу.

Перечисленные факты свидетельствуют о том, что дыхательные нейроны способны к «автономному» ритмическому разряду. В то же время несомненно, что афферентная импульсация может значительно изменять этот разряд. Афферентные импульсы различного генеза обладают преимущественно возбуждающим действием на дыхательные нейроны и способствуют повышению частоты и крутизны нарастания разряда. При изучении влияния деафферентации на активность дыхательных нейронов не отмечено изменения частоты их разрядов, но количество спонтанно разряжающихся нейронов резко уменьшается. Таким образом, уровень автономной активности бульбарного дыхательного центра зависит от общей суммы «неспецифических» афферентных воздействий, а одним из главных источников афферентных импульсов, связанных с дыхательными движениями, является блуждающий нерв.

Путь распространения импульсов от первичных афферентных волокон блуждающего нерва к нейронам дыхательного центра точно не установлен. В ядре одиночного пучка не было найдено нейронов с разрядом, повторяющим частотную характеристику разряда афферентных волокон блуждающего нерва. Следовательно, уже у первого нейрона импульсы, проходящие по блуждающему нерву, подвергаются модификации. Нейроны, расположенные в области ядра одиночного пучка, отвечают на одиночные раздражения блуждающего нерва с непостоянным латентным периодом от 3 до 10 *мсек* и, следовательно, не могут быть «вторичными» чувствительными нейронами. Часть из этих нейронов являются «инспи-

раторными», т. е. дают залпы импульсов, синхронные со вздохом. Низкочастотные импульсы, распространяющиеся по блуждающему нерву в начале вдоха, оказывают прямое облегчающее влияние на инспираторные нейроны (главным образом, типа В и, косвенно, на А — см. рис. 58). Экспираторная группировка активируется в конце вдоха (при более высокой частоте импульсации) и оказывает тормозное влияние на инспираторные нейроны.

Высокочастотная импульсация по блуждающему нерву активирует также «антиинспираторные» нейроны моста, влияющие на распространение возбуждения в сети инспираторных дыхательных нейронов. Таким образом, влияния, идущие по блуждающему нерву, способствуют смене фаз дыхательного ритма, отражаются на глубине дыхательных движений и могут приводить к сдвигам дыхания в сторону инспирации или экспирации. Некоторые дыхательные рефлексы с блуждающего нерва (ваго-диафрагмальный рефлекс) могут, очевидно, осуществляться, минуя бульбарный дыхательный центр, непосредственно замыкаясь на спинальные диафрагмальные мотонейроны (с *N.F.S.* на *Д* — см. рис. 58).

Влияние морфина на сдвиги активности дыхательных нейронов, вызванные стимуляцией блуждающего нерва, изучались в нашей лаборатории (А. А. Грантынь) в условиях техники эксперимента, изложенной на стр. 175.

Стимуляция блуждающего нерва в ритме 15—30 *имп/сек*, при которой возникала инспираторная реакция максимального характера (увеличение продолжительности и амплитуды вдоха без сдвига среднего положения грудной клетки), не сопровождалось закономерным усилением активности инспираторных нейронов. Инспираторная реакция такого типа может быть связана с неспецифическим действием раздражения и зависеть не только от возбуждения легочных афферентных волокон в нерве, но и от возбуждения иных волокон, идущих от внутренних органов (в частности, ноцицептивного типа), которые нисходят в составе солитарного пучка и желатинозной субстанции тройничного нерва до задних рогов первого-второго шейного сегментов, откуда уже может осуществляться переключение на диафрагмальные мотонейроны. Морфологические данные также допускают возможность прямой передачи возбуждения от первичных чувствительных нейронов блуждающего нерва к дыхательным мотонейронам в спинном мозге. Для осуществления максимального вдоха, очевидно, требуется возбуждение всех (или почти всех) исполнительных нейронов. Однако судя по тому, что при этом возрастает активность только немногих первичных инспираторных нейронов, следует допустить возможность возникновения максимальной инспирации без участия первичных инспираторных нейронов.

Влияние морфина на изменения активности инспираторных нейронов при низкочастотной стимуляции блуждающего нерва было неоднотипным. В одних случаях при инспираторном сдвиге морфин (2 *мг/кг*) усиливал ответную реакцию нейрона (рис. 73). Вместо инспираторного разряда, расчлененного паузами, в период раздра-

жения наблюдалась непрерывная активность, с периодическими колебаниями частоты. Максимальная частота вызванного разряда на фоне морфина была выше, чем в норме; в других случаях морфин вызывал снижение частоты «вызванного» разряда. Однако угнетение спонтанной инспираторной активности таких нейронов выражено в гораздо большей степени, чем изменение вагальных влияний.

Стимуляция блуждающего нерва в ритме 10—20 *имп/сек* вызывала инспираторный сдвиг от среднего положения с одновременным учащением дыхания и уменьшением амплитуды фонового дыха-

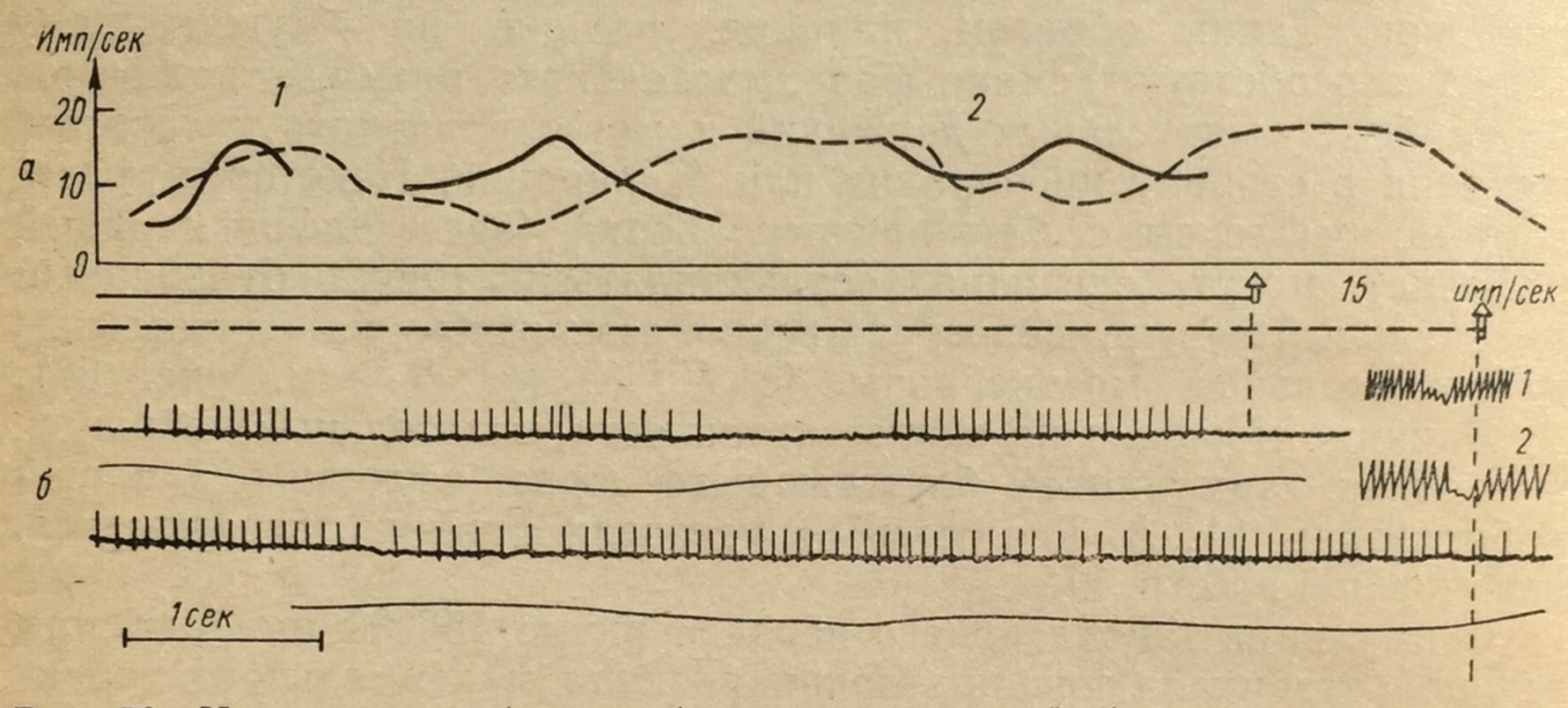


Рис. 73. Изменение морфином облегчающих влияний блуждающего нерва на активность инспираторного нейрона.

а: 1 — частотные характеристики разряда при обычном дыхании, по линии оси абсцисс — продолжительность диафрагмальных разрядов; *2* — то же в период раздражения блуждающего нерва в ритме 15 *имп/сек* (продолжительность стимуляции отражена стрелкой по оси абсцисс). До морфина — сплошная линия, через 20 минут после введения морфина (2 *мг/кг*) — пунктирные линии; *б* — запись инспираторных разрядов, частотные характеристики которых приведены в части а. Каждый разряд расположен под своей характеристикой; верхняя запись — до, нижняя — после морфина. Справа — запись дыхательной реакции до (*1*) и после (*2*) морфина.

ния. При реакциях этого типа обнаруживалось соответствие между изменениями амплитуды и продолжительности фазных вдохов и изменениями характеристик разряда инспираторных нейронов. Частота и продолжительность инспираторных разрядов снижались. Реакции такого типа считаются типичными при раздражениях, возбуждающих облегчающие легочные афференты в блуждающем нерве. Соответствие между изменениями нейронных разрядов и амплитудой фазных вдохов позволило предположить, что это снижение амплитуды зависит от торможения значительной части бульбарных инспираторных нейронов.

В подобных случаях, когда раздражение блуждающего нерва вызывало менее значительный инспираторный сдвиг, на фоне которого сохранялась фазная активность, морфин мало изменял ответы инспираторных нейронов. Дыхательным реакциям этого типа соответствовало снижение частоты инспираторного разряда. Морфин мог извращать тормозной эффект в облегчающий или углублять тормозящее влияние блуждающего нерва.

Стимуляция блуждающего нерва в более высоком ритме (50—300 *имп/сек*) сопровождалась снижением амплитуды вдоха или полным его торможением без сдвига среднего положения грудной клетки. В последнем случае происходило прекращение активности инспираторных нейронов. При снижении амплитуды дыхания происходило укорочение инспираторных разрядов соответственно укорочению вдоха. Частота инспираторных разрядов, как правило, не снижалась, несмотря на заметное угнетение вдоха. Отсюда можно предположить, что некоторые тормозные реакции с блуждающего нерва могут протекать без торможения бульбарных инспираторных нейронов.

Тормозные реакции при высокочастотном раздражении блуждающего нерва морфином усиливались; происходило удлинение экспираторной задержки. Однако и в этих случаях активность инспираторных нейронов менялась мало.

При высокочастотном раздражении блуждающего нерва (150—200 *имп/сек*) экспираторные реакции сопровождались увеличением продолжительности разрядов экспираторных нейронов. Длительность экспираторной паузы во всех случаях соответствовала длительности экспираторного разряда. При этом частота разряда увеличивалась, не изменялась или снижалась. Направление изменения частоты не зависело ни от выраженности экспираторного сдвига, который во всех случаях был незначительным, ни от типа экспираторного разряда.

Удлинение экспираторных разрядов во время дыхательных реакций тормозного типа на фоне морфина было более выражено. Частота экспираторных разрядов во время стимуляции изменялась в том же направлении, что и в норме. В опыте, представленном на рис. 74, исходная экспираторная реакция сопровождалась увеличением частоты разряда. После введения морфина раздражение попрежнему учащало разряд, но степень увеличения частоты во время раздражения уменьшалась.

Экспериментальные данные с раздражением блуждающего нерва показывают, что снижение активности инспираторных нейронов, вызванное морфином, не зависит от изменений вагальных влияний. Морфин не уменьшает облегчающего воздействия вагальной стимуляции и не увеличивает тормозного эффекта раздражения в том случае, если уже произошло вовлечение в разряд достаточного количества нейронов. В то же время способность тормозных импульсов в блуждающем нерве вызывать отсрочку инспираторного разряда (экспираторное апноэ) морфином увеличивается. Это может быть связано с тем, что морфин угнетает инспираторную группировку и уменьшает количество нейронов, начинающих инспираторный разряд. Возможно увеличение вызванного экспираторного апноэ на фоне морфина обусловлено изменением активности супрабульбарных структур. Бульбарная экспираторная группировка, вероятно не играет ведущей роли, так как, судя по частоте разряда, эффективность усиливающегося действия вагальной стимуляции на экспираторные разряды не увеличивается морфином.

Суммируя все известные экспериментальные данные о действии анальгетиков на дыхательный центр, следует заключить, что изменения дыхания, происходящие под их влиянием, обусловлены рядом причин:

1. Изменением активности первичных дыхательных нейронов (влияние на генераторные нейроны, на механизм вовлечения, на реципрокные отношения полуцентров).

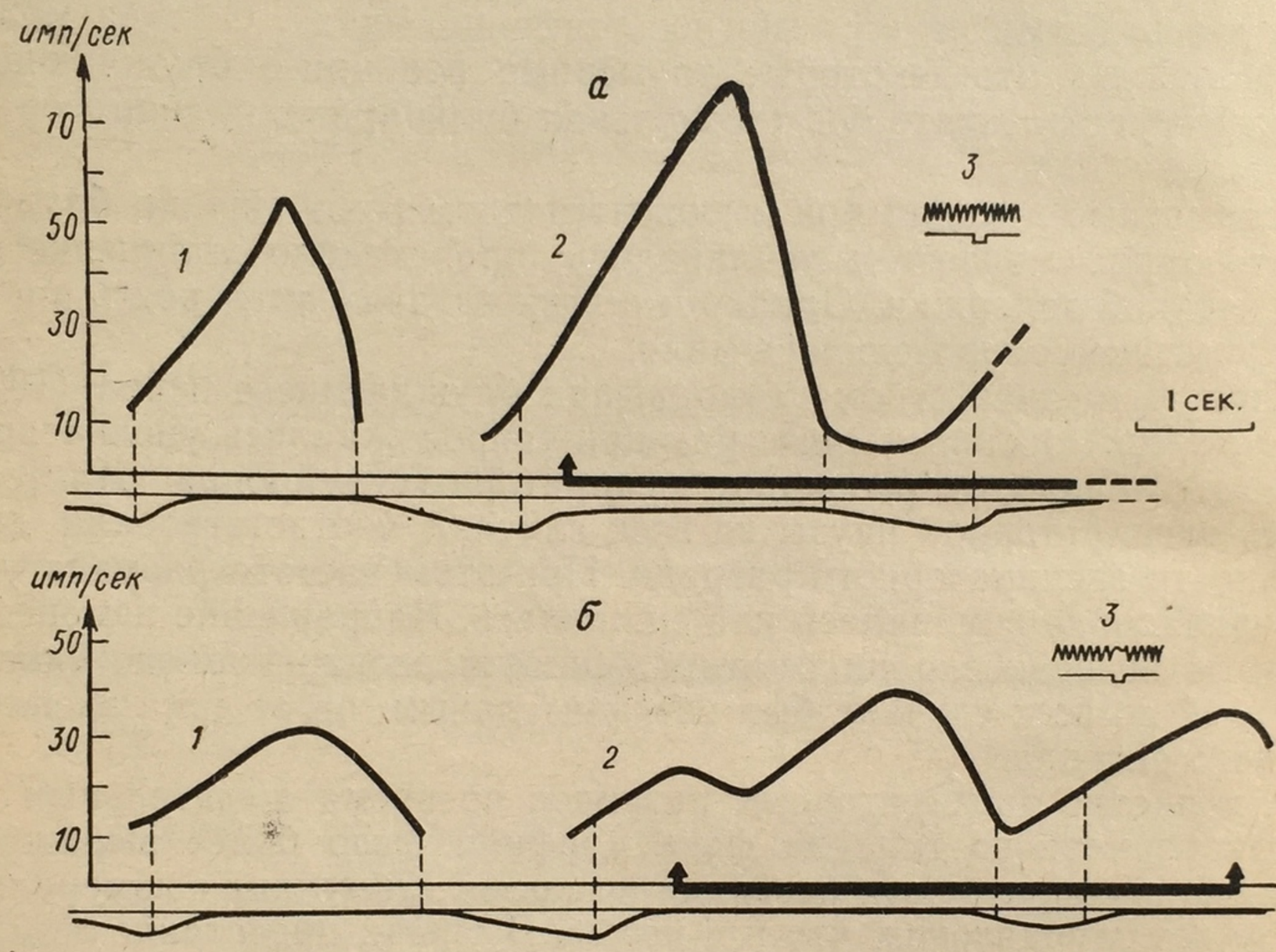


Рис. 74. Изменение ответов экспираторного нейрона на раздражение блуждающего нерва под действием морфина.

а — до введения; *б* — то же через 5 минут после введения морфина (2 *мг/кг*). *1* — частотная характеристика обычного экспираторного разряда; *2* — то же во время раздражения 200 *имп/сек* (обозначено стрелкой); *3* — запись дыхательных движений на кимографе. Под каждым графиком параллельно оси абсцисс помещены пневмограммы, записанные одновременно с разрядами.

2. Влиянием в области переключения модулирующих эффектов афферентных каналов дыхательной системы (блуждающий нерв, система солитарного тракта).

3. Изменением общего уровня афферентации, поступающей к дыхательным нейронам от системы ретикулярной формации, вследствие воздействия на недыхательные нейроны.

4. Изменением условий переключения возбуждения на эффекторные нейроны бульбарного дыхательного центра или сдвигами уровня их возбудимости.

5. Воздействием на нисходящие облегчающие и тормозные системы, ориентированные на мотонейроны дыхательных мышц.

Однако выраженность действия анальгетиков на перечисленные выше функциональные процессы бульбарного дыхательного центра во многом различается.

В табл. 25 сопоставлены принципиальные изменения, вызываемые анальгетиками в отношении отдельных проявлений функции дыхания и дыхательных реакций.

ТАБЛИЦА 25

Влияние анальгетиков на дыхание, дыхательные реакции и характеристику разрядов дыхательных нейронов

Изменение дыхания	Реакция на повышение концентрации углекислоты	Активность дыхательных нейронов		Активность нейронов мелкоклеточного ретикулярного ядра	Дыхательные реакции, вызванные стимуляцией		
		инспираторные	экспираторные		медиальных ретикулярных ядер	блуждающего нерва	
						облегчающие	тормозные
Урежение дыхания со значительным удлинением экспираторной фазы	Резкое подавление стимулирующего воздействия при незначительном сдвиге исходного дыхания	Укорочение продолжительности разряда и количества пиков	Значительное увеличение продолжительности разряда при уменьшении средней частоты	Без однонаправленных изменений	Усиление	Ослабление или усиление	Закономерное усиление

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение многих веков известна способность опия угнетать болевую чувствительность. Со времени выделения в чистом виде основного алкалоида опия — морфина (Sertürner, 1806) — прошло семнадцать десятилетий, ознаменованных крупнейшими успехами в развитии неврологии и нейрофармакологии. Неизмеримо возрос общий уровень знаний о механизмах нервных и психических процессов, об основах действия различных нейро- и психотропных средств.

Проблема анальгезии — существо возникновения боли и механизмы ее подавления — еще далека от разрешения. Общее число экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению действия морфина и других наркотических анальгетиков, исчисляется десятком тысяч. Лишь в немногих из них сделана попытка объяснить механизм обезболивающего действия анальгетиков на основе морфологических и нейрофизиологических аспектов боли. Но и до сих пор о существе фармакотерапевтического действия анальгетиков известно немногое.

Очевидно, что ни возникновение боли, ни механизм действия обезболивающих средств не могут быть поняты при рассмотрении процессов, происходящих в так называемых «специфических» афферентных системах. Решающее значение для возникновения боли имеют, еще недостаточно детализированные, «диффузные» проекционные системы и происходящие в них процессы взаимодействия импульсации от различных афферентных каналов. Именно по этому пути и должно быть направлено в будущем изучение действия анальгетиков.

Независимо от того, является ли боль специфической модальностью, имеющей свои преимущественные системы проведения и структуры восприятия, или в возникновении боли решающее значение имеет взаимодействие афферентной импульсации на разных субстратах центральной нервной системы — эффект анальгетиков может быть обусловлен, в конечном итоге, только их влиянием на определенные морфологические образования центральной нервной системы или нейрофизиологические процессы, а следовательно, доступен экспериментальному изучению. Но важно, чтобы фармакологическое исследование анальгетиков базировалось на совре-

менных данных о нейроструктурной и нейрофункциональной организации «боли». По словам И. И. Павлова: «...вся суть изучения рефлекторного механизма, составляющего фундамент центральной нервной деятельности, сводится на пространственные отношения, на определение путей, по которым распространяется и собирается раздражение... Надо показывать пальцем: где было раздражение, куда оно перешло?»[1].

Все это, еще в большей мере, справедливо для фармакологии, одной из основных задач которой является изучение механизма действия нейротропных средств, т. е. определение их места и характера действия на определенные нервные структуры, на проведение нервного возбуждения в них и на интрацентральные взаимоотношения.

Функционально-морфологический принцип изучения влияния анальгетиков на отдельные нейроны и морфологические субстраты центральной нервной системы, на различные афферентные системы и процессы центральной регуляции и был положен в основу наших исследований, изложенных в этой монографии.

При изучении анальгетиков наркотического типа следует дифференцировать, какие проявления их действия имеют отношение к обезболивающему эффекту, а какие — являются отражением общеугнетающих («наркотических») свойств. В качестве одного из косвенных путей разрешения этой проблемы было применено сопоставление действия наркотических и ненаркотических анальгетиков на различные биоэлектрические проявления мозга (Monnier, Nosal, Raducco-Thomas, 1962) и заключено, что воздействие петидина (лидол) на активирующие системы ретикулярной формации и гипоталамуса, на диффузную таламическую систему имеет отношение только к его «наркотическому» эффекту, но не к обезболивающим механизмам, так как представители ненаркотических анальгетиков на эти системы влияли иначе. Но такой подход ошибочен в своей формально-логической посылке. Обезболивающее действие ненаркотических анальгетиков во многом связано с их вмешательством в периферические процессы образования «алгетиков» — биологически активных полипептидов типа кининов — и нет никаких оснований для отождествления нейрологических механизмов обоих групп обезболивающих веществ. Проводится также сопоставление эффектов анальгетиков с транквилизаторами и наркотиками (Wikler, 1950; Domino, 1962), выделяются сходные и отличные черты действия, но и это не помогло выявлению специфического обезболивающего механизма анальгетиков.

В нашу задачу не входило выявление аналогий или контроверсий между анальгетиками и другими классами нейротропных средств. При изложении всех разделов настоящей монографии мы стремились связать между собою известные факты о нейрофармакологическом действии наркотических анальгетиков с существующими представлениями о морфологических субстратах «боли» и

---

[1] И. П. Павлов. Полн. собр. соч. Изд. АН СССР, т. 3, кн. I, 1951, стр. 207.

функциональных механизмах, с нею связанных. При этом учитывались и детализировались только те эффекты, которые возникали при использовании этих соединений в анальгетических дозах. Показано, что анальгетики в диапазоне пороговых обезболивающих доз оказывают распространенное действие на разных уровнях центральной нервной системы. Несмотря на многообразие методов и условий эксперимента и видов экспериментальных животных, примененных разными авторами, эффективные дозировки морфина, оказывающие сдвиги рефлекторных реакций или отдельных нейрональных процессов, а также блокирующие проведение ноцицептивной импульсации в разных звеньях афферентных систем, довольно близки или тождественны.

Все эти факты не позволяют разделить концепций, высказанных в разное время отдельными авторами, о главенствующем действии наркотических анальгетиков на кору головного мозга, на зрительные бугры или на средний мозг. Определенные процессы кортикального уровня могут быть более резистентны к анальгетикам, чем некоторые процессы сегментарного уровня, и наоборот. Можно думать, что на разных уровнях центральной нервной системы существуют однородные нервные субстраты или сходные нейрональные механизмы, в осуществлении которых вмешиваются анальгетики. Однако это не противоречит тому, что определенные системы мозга, где проявляется действие морфиноподобных анальгетиков, ответственны за развитие отдельных сторон их фармакодинамического эффекта. Так, если вмешательство в процессы, интегрируемые фронтальной корой, определяет подавление реакции на боль, а воздействие на спинальные интернейроны ведет к подавлению полисинаптических рефлексов, то угнетение дыхания обусловлено непосредственным влиянием на механизм генерации возбуждения в популяции инспираторных нейронов ромбовидного мозга.

Но все это не снимает вопроса: на что же, на какой субстрат и каким образом действуют анальгетики? Ответа пока нет, так как слишком мало проведено аналитических исследований о действии анальгетиков на разные типы нейронов и на процессы, в них происходящие.

Бытующее представление о большей чувствительности вставочных нейронов к анальгетикам в самой общей форме не встречает возражений, однако оно создает только видимость научного объяснения и не освобождает от дальнейших поисков. Если учесть, что к «вставочным» относят все нейроны, не являющиеся первичными афферентными и эфферентными, т. е. абсолютное большинство нейрональных популяций центральной нервной системы, то определенность этого объяснения сводится к нулю.

Логической посылкой в объяснении различных центральных эффектов анальгетиков, в том числе их обезболивающего действия, является представление об обязательном «угнетающем» их действии на активность отдельных нейронов и нейрональных ансамблей. Однако такой подход слишком схематичен и тенденцио-

зен. Было показано (глава I), что морфин по-разному влияет на фоновую активность и вызванные ответы нейронов заднего рога спинного мозга, проявляя избирательность в отношении элементов с определенной локализацией и типом импульсной активности. Наряду с угнетающим действием морфина в анальгетических дозах на клетки II и IV слоев дорсальной части заднего рога, выявляется отчетливое облегчение фоновых разрядов нейронов желатинозной субстанции.

Повышение активности желатинозных элементов, независимо от причин (синаптических механизмов) этой активации, отражается на процессах регуляции афферентного входа, и, по-видимому, может иметь отношение к возникновению анальгетического эффекта. В связи с этим детальное изучение фармакологии желатинозной формации может явиться ключом к познанию механизма действия анальгетиков.

Всякое ограничение притока афферентации по терминалям афферентных путей или через промежуточные нейроны будет проявляться снижением амплитуды возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) последующего нейрона и, следовательно, повлияет на процесс синаптического проведения. Но снижение ВПСП может быть и результатом пресинаптического действия химического соединения (в результате прямого или косвенного действия через тормозные надсегментарные системы) на концевые разветвления и синаптические окончания аксонов. Изменение мембранных процессов, ведущих к генерации потенциала действия, также повлияет на результат синаптической активации. Таким образом, при изучении влияния наркотических анальгетиков на процессы синаптической передачи совершенно недостаточно констатации факта, что они блокируют или облегчают проведение. Поскольку каждый синапс представляет из себя сложное и разнообразное в морфологическом и функциональном отношении образование, постольку и анальгетики могут проявлять свое действие на различные элементы синапса: пресинаптические окончания, субсинаптическую мембрану, электровозбудимую мембрану, а также на процесс выделения и рецепции медиатора, на процесс распространения возбуждения от специализированной хеморецептивной мембраны к окружающей ее электровозбудимой мембране клетки. Однако, что именно является основным в настоящее время, не может быть установлено, так как синаптические механизмы действия анальгетиков совершенно не изучены, а определение сдвигов, происходящих в синаптических окончаниях и мембранах отдельных нейронов методом внутриклеточного отведения, еще не осуществлено.

Высказано гипотетическое представление о строении биохимического рецептора, взаимодействующего с наркотическими анальгетиками (Beckett, 1956; Mellett, Woods, 1963). Однако нет никаких предположений в каких нервных субстратах локализуются эти рецепторы и обусловливают ли взаимодействие с рецептором именно анальгетическое действие или также все другие фармакологические проявления этого класса соединений.

Ни один вид афферентного раздражения не протекает в целостном организме изолированно, вне взаимодействия с другими афферентными системами. Причем каждой афферентной системе присущи две тенденции: к постепенному ослаблению эффекта (адаптация рецепторов или центральных звеньев) и к усилению, аккумуляции возбуждения, возникновению устойчивого очага возбуждения в центральных элементах афферентных систем. Применительно к болевому ощущению последнее, видимо, развивается при вовлечении тонких афферентных С-волокон.

Поскольку возникновение боли (особенно «патологической» боли) обусловлено взаимодействием импульсации, поступающей по разным афферентным каналам (Л. А. Орбели, 1964; Melzak, Wall, 1965), то сдвиги в условиях афферентного притока, которые под влиянием анальгетиков происходят в разных системах центральной нервной системы, могут существенно повлиять на развитие конечного процесса. Это взаимодействие афферентных сигналов первично происходит в структурах дорсальной части заднего рога, в частности в желатинозной формации.

Вероятно, аналогичные процессы развиваются и на других уровнях, в анатомических субстратах, имеющих сходную с желатинозной формацией организацию: в ретикулярной формации ромбовидного мозга, околоводопроводном веществе среднего мозга, перивентрикулярных ядрах гипоталамуса, «ретикулярных» ядрах зрительных бугров. Поэтому перспективы попытки выявления идентичных нейрональных структур, которые могут быть субстратом действия анальгетиков на разных уровнях центральной нервной системы.

Анализ содержания морфина в разных областях мозга не выявил какой-либо избирательности его накопления в структурах «болевых путей» (Mule, Woods, 1962). Не найдено параллелизма между величиной свободной концентрации анальгетика и степенью обезболивающего эффекта. В то же время для развития обезболивания достаточно накопления весьма незначительных концентраций морфина в мозгу. По Adler, Elliott, George (1957), через час после инъекции крысам изотопа морфина меченого C^{14} в дозе 2 *мг/кг* его концентрация в мозгу составляла всего 0,07 *мкг/г* ткани. При внутрижелудочковом введении морфина мышам ED_{50} (метод tail-flick) составляет 10 *мкг/кг* (Adler 1963).

Большинство исследователей в настоящее время придерживаются мнения, что в возникновении боли участвуют все уровни центральной нервной системы (фронто-орбитальная кора, париетальная кора, таламические системы, лимбическая система, мезэнцефалические структуры, ядра заднего гипоталамуса, элементы дорсальных отделов заднего рога спинного мозга). Поэтому не приходится думать о каком-то «болевом центре» и действии анальгетиков на эту структуру, а как отчетливо свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, обобщенных в настоящей монографии, эффект анальгетиков является суммарным про-

явлением функциональных сдвигов на разных этажах интеграции боли.

На протяжении десятилетий все исследователи, изучающие морфин, подчеркивают наличие фазности его действия. Известно также, что наряду с угнетением одних функций, морфин как бы стимулирует другие, так что говорится даже об «угнетающих» и «возбуждающих» эффектах морфина (М. П. Николаев, 1948). Не исключена возможность двойственного фармакодинамического действия морфина (близкий к морфину алкалоид тебаин обладает судорожным действием), все-таки более вероятно и более обоснованно экспериментальное положение, что стимулирующие эффекты морфина являются следствием интрацентральных сдвигов. Это хорошо понимал еще А. Я. Данилевский (1867). Отмечая, что упадок деятельности одних частей нервной системы может существовать рядом с сильным возбуждением других и быть последним обусловлен (и, наоборот), он трактовал результат действия морфина на ноцицептивные («страстные», по его терминологии) и тактильные рефлекторные ответы как результат интрацентральных сдвигов.

Под «страстными» рефлексами А. Я. Данилевский понимал такие, при которых происходит широкая иррадиация нервного возбуждения по массе серого вещества спинного мозга, по «страстной системе» рефлекторного аппарата. Последняя представляет собою «сложную систему сообщений между клеточками», в которой происходит образование «болезненно-чувственного возбуждения», передаваемого затем в головной мозг и воспринимаемого как болевое ощущение. Морфин, по его данным, действует на эту «вторую систему сообщений между клетками», которая не состоит из определенных путей, но оказывает диффузное распространение возбуждения. Угнетение «страстной системы» от малых доз морфина отчасти является результатом активации надсегментарного «тактильного» центра.

Перерезка спинного мозга под продолговатым высвобождает угнетенную «страстную систему», и только большие дозы морфина угнетают ее непосредственно.

Аналогичные представления в более позднее время были высказаны Takagi и соавторами (1955). Угнетение полисинаптических рефлекторных разрядов под влиянием морфина обусловлено, как полагают эти авторы, не прямым воздействием анальгетика на сегментарном уровне, а усилением нисходящих тормозных влияний, осуществляемых через высшие уровни центральной нервной системы.

Фазность действия морфина трактуется ими с позиций и идей Г. Мэгуна об облегчающих и тормозных системах мозга. При выключении тормозной зоны (разрушение) морфин облегчал сегментарные рефлекторные ответы, при повреждении облегчающей зоны — тормозил их.

Изменение интрацентральных функциональных отношений является одним из принципиальных способов фармакологического

воздействия на процессы центрального регулирования. При экспериментальном изучении действия анальгетиков на суммационную способность центральной нервной системы В. В. Закусовым (1940, 1943а) было высказано предположение, что фармакотерапевтический эффект морфина во многом обусловлен нарушением интрацентральных субординационных отношений, причем решающее значение в этом имеют структуры межуточного мозга. Данные о влиянии морфина на некоторые лимбико-диэнцефалические взаимоотношения были изложены в III главе монографии. Однако в этом направлении предстоит еще большая работа по выяснению действия наркотических анальгетиков на взаимодействие разных систем мозга и определению роли этих сдвигов в проявлении обезболивающего эффекта.

Несомненно, что особое внимание при изучении морфина должно быть привлечено к его действию на механизмы регуляции афферентного входа. Логические посылки такого подхода обусловлены все возрастающим количеством физиологических данных об участии различных надсегментарных образований (кора, продолговатый мозг, мозжечок и т. д.) в процессах регуляции сегментарного афферентного входа и передачи сенсорной информации различной модальности (и в том числе «болевой») к интегративным центрам высших отделов мозга. Афферентная активация надсегментарных структур запускает нисходящие системы регуляции, и тем самым интегративные системы мозга (ответственные за настораживание, эмоции, сознание) осуществляют регуляцию афферентного притока.

Влияние наркотических анальгетиков на такие механизмы регуляции изучены совершенно недостаточно. Известно, что морфин и промедол подавляют нисходящее торможение моно- и полисинаптических рефлексов, вызванное локальным раздражением угнетающих зон коры больших полушарий, хвостатого ядра, различных структур мозжечка и мозгового ствола (А. В. Вальдман, 1957г, 1958а, 1961в; А. В. Вальдман, Э. Б. Арушанян, 1963; Э. Б. Арашунян, 1962).

Выраженность эффекта анальгетиков на супраспинальное торможение обусловлена локализацией раздражения. Однако не определено, имеет ли этот феномен отношение к механизмам анальгетического действия. Морфин оказывает различное влияние на бульбарную и кортикальную регуляцию активности нейронов заднего рога и на течение деполяризации первичных афферентов кожных и мышечных волокон (Ю. Д. Игнатов, 1970). Следовательно, эффект нейротропных средств на нисходящий контроль активности сегментарных вставочных нейронов зависит не только от того, какой надсегментарный субстрат подвергается активации, но и от характера разряда промежуточных нейронов и их локализации в спинном мозгу.

С новых позиций проблема анльгетиков может быть изучена в свете все нарастающих данных о важной роли психотропного компонента действия наркотических анальгетиков и зависимости

болевой реакции от состояния высших интегративных центров. Многие факты указывают на то, что психотропное действие морфина является существенным компонентом в развитии его фармакотерапевтического обезболивающего эффекта. Однако психотропная активность и анальгетические свойства не являются взаимосвязанными и по-разному проявляются у отдельных представителей анальгетиков, что свидетельствует о различиях механизма их действия и особенностях преобладающей ориентации их действия на разных уровнях центральной нервной системы. Видимо, такие анальгетики, как промедол, обладают большим угнетающим воздействием на сегментарные процессы интеграции боли, а для морфина начальные проявления анальгетического эффекта обусловлены вмешательством в интегративные механизмы эмоциональной сферы; причем подавление реактивности на болевое раздражение может быть следствием интрацентральных сдвигов — преобладанием тормозных систем мозга.

Представляет интерес, что действие морфина на восходящие и нисходящие влияния подкорковых образований лимбической системы не идентично: при угнетении «эмоционального состояния» облегчаются «эмоционально выразительные проявления» из-за высвобождения (уменьшения нисходящих тормозных влияний) мезодиэнцефалических субстратов.

Пока недостаточно ясно, какое это имеет значение в развитии обезболивания. Однако способность морфина усиливать вегетативные проявления (прессорные сосудистые реакции — Г. В. Ковалев, 1961; центрогенные сердечные аритмии и прессорные реакции коронарных сосудов — М. А. Буряк, 1963) должна настораживать и ограничивать его применение при соответствующих патологических состояниях.

В. В. Закусовым (1943б) было установлено, что при торможении центральной нервной системы болевыми стимулами анальгетики устраняют торможение, облегчают суммационную способность центральной нервной системы, ранее заторможенную болью. Это положение получило многократное экспериментальное подтверждение при различных вариантах эксперимента и в отношении разных видов торможения (А. В. Вальдман, 1958а, б, в, г; 1960а, 1961в).

Безусловно, что это свойство анальгетиков — устранять патологические проявления, связанные с болью,— позволяет успешно использовать их не только как средства симптоматической (снятие боли), но и каузальной терапии (лечение шока). Особенно интересно, что анальгетики в небольших дозах резко подавляют патологические состояния ЦНС, вызванные длительной ноцицептивной стимуляцией (например, состояние «истериозиса» по Н. Е. Введенскому — А. В. Вальдман, 1957г, 1958д).

Многолетнее и интенсивное экспериментальное изучение фармакологии анальгетиков, большею частью феноменологическое, отчасти — аналитическое, способствовало накоплению огромного фактического материала. Литература по анальгетикам огромна.

К проблеме анальгезии могут быть разные подходы: клинико-фармакологический, изучение зависимости между химическим строением и фармакологическим действием, нейрохимический. Но только при рассмотрении боли и анальгезии как комплексного процесса, связанного с определенным функциональным состоянием разных этажей центральной нервной системы, с взаимодействием множества интрацентральных механизмов и систем, с механизмами контроля афферентного сенсорного входа может быть успешно расшифрован механизм действия анальгетиков. Автор надеется, что рассмотрение действия наркотических анальгетиков с нейрофармакологических позиций, на основе морфофункционального принципа изучения нейротропных средств, поможет дальнейшему, более плодотворному развитию этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

Арушанян Э. Б. О механизме влияния анальгетиков на процессы центрального торможения. Автореф. канд. дисс. Л., 1962.

Арушанян Э. Б., Лебедев В. П. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 2, 147—151.

Беритов И. С. Нервные механизмы поведения высших позвоночных животных. М., 1961.

Беритов И. С. Структура и функции коры большого мозга. М., 1969.

Беритов И. С., Бакурадзе А. Тр. ин-та физиол. Тбилисского ун-та, 1943, 5, 125—142.

[Бехтерев В. М.] Bechterew W. Neurol. Cbl., 1885, 4, 337—346.

Буряк М. А. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, 281—305.

Вакслейгер Г. А. О влиянии раздражений блуждающего нерва на дыхательные движения у млекопитающих животных. Автореф. докт. дисс. Куйбышев, 1955.

Вальдман А. В. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 6, 6—9; 1953, 16, 6, 6—12; 1956, 19, 2, 12—17.

Вальдман А. В. Тез. научн. конф., посвящ. памяти Н. Е. Введенского. Вологда, 1957а, 16—17.

Вальдман А. В. Физиол. журн. СССР, 1957б, 43, 6, 479—502.

Вальдман А. В. Фармакол. и токсикол., 1957в, 20, 6, 3—9.

Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на процессы торможения в центральной нервной системе при раздражении внутренних органов. Автореф. докт. дисс. Л., 1957г.

Вальдман А. В. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958а, 64—73; 120—127.

Вальдман А. В. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958в, 128—138.

Вальдман А. В. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958 г, 174—180.

Вальдман А. В. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958д, 187—196.

Вальдман А. В. Физиол. журн. СССР, 1960а, 46, 480—488.

Вальдман А. В. Тез. 19 совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Л., 1960б, 1, 59—60.

Вальдман А. В. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961а, 75—86.

Вальдман А. В. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961б, 87—99.

Вальдман А. В. Фармакол. и токсикол., 1961в, 24, 6, 643—654.

[Вальдман А. В.] Valdman A. Intern. J. Neuropharm., 1962а, 1, 197—200.

Вальдман А. В. Журн. высш. нервн. деят., 1962б, 12, 6, 1065—1072.

Вальдман А. В. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, 45—47.

Вальдман А. В., Арушанян Э. Б. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, 281—305.

Вальдман А. В., Грантынь А. А., Денисова Г. А. В кн.: Нейрофизиология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 405—476.

[Вальдман А. В., Козловская М. М.] Valdman A. V., Kozlovskaja M. In: Pharmacology of conditioning, learning and retention. Pergamon press, 1965, 327—337.
Вальдман А. В., Козловская М. М. В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. М., 1968, 319—337.
Вальдман А. В., Козловская М. М. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 71—125.
Вальдман А. В., Ма Чуань-ген. Физиол. журн. СССР, 1964а, 50, 793—802.
Вальдман А. В., Ма Чуань-ген. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964б, 58, 9, 75—80.
Вальдман А. В., Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. В кн.: Проблемы лабильности, парабиоза и торможения. Всес. конф., посвящ. Н. Е. Введенскому. М., 1962, 46—48.
Введенский Н. Е. (1892). Полн. собр. соч., т. 3. Л., 1952, 84—93.
Ведерников Ю. П. Африканов И. И. Фармакол. и токсикол., 1970, 33, 2, 154—158.
Воеводина О. Н. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 1, 8—12; 1956; 19, 5, 3—7.
Грантынь А. А. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, 165—189.
Грантынь А. А. Влияние нейротропных средств на активность отдельных нейронов бульбарного дыхательного центра. Автореф. канд. дисс. Л., 1965а.
Грантынь А. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1965, 59, 4, 53—57.
Гринштейн А. М. Пути и центры нервной системы. М., 1946.
Данилевский А. Я. Воен.-мед. журн., 1867, 100, 1—50.
Дионесов С. М. Боль и ее влияние на организм человека и животного. М., 1963.
Дуда П., Костюк П. Г., Преображенский Н. Н. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1966, 62, 7, 3—8.
Дуринян Р. А., Рабин А. Г. В кн.: Корковая регуляция деятельности подкорковых образований мозга. Тбилиси, Мецниереба, 1968, 242—257.
Жукова Г. П. Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1958, 35, 6, 43—51.
Завадский И. В. Тр. об-ва русск. врачей. СПб., 1908, 75, 269—287.
Закусов В. В. Фармакол и токсикол., 1940, 3, 6, 4—11; 1943а, 6, 3, 10—14; 1943б, 6, 6, 12—17; 1946; 9, 1, 8—12.
Закусов В. В. Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы. Л., 1947.
Закусов В. В. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 2, 131—134.
Иванова З. Н. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, 193—204.
Игнатов Ю. Д. Физиол. журн. СССР, 1970а, 56, 867—873.
Игнатов Ю. Д. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1970б, 11, 71—75.
Игнатов Ю. Д. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1971, 6, 5—9.
Иоселиани Т. К. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 1253—1259.
Ковалев Г. В. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, 149—163.
Козловская М. М. Физиол. журн. СССР, 1964, 10, 1218—1226.
Козловская М. М. Влияние нейротропных средств на поведенческие, биоэлектрические и вегетативные реакции, вызванные стимуляцией гипоталамуса. Автореф. канд. дисс. Л., 1965.
Козловская М. М. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, 69—72.
Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, 116—164.
[Козловская М. М., Вальдман А. В.] Kozlovskaja M., Valdman A. Progr. in Brain Res., Amsterdam, 1967, 20, 93—127.
Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 126—198.
Костюк П. Г. Докл. АН СССР, 1958 119, 1255—1258.
Костюк П. Г. Двухнейронная рефлекторная дуга. М., 1959.

Костюк П. Г., Лиманский Ю. П., Преображенский Н. Н., Тамарова З. А. В кн.: Интегративная деятельность нервной системы в норме и патологии. М., 1968, 5—20.
Краевский В. И. Морфин и его дериваты (героин, перонин, дионин и кодеин) и их сравнительное влияние на дыхательную деятельность и общее состояние организма. Дисс. СПб., 1902.
Круглов Н. А. Влияние аналгезирующих веществ на лабильность и некоторые другие функциональные характеристики нервного центра. Автореф. канд. дисс. Л., 1955.
Круглов Н. А. Фармакол. и токсикол., 1957а, 20, 1, 7—13; 1957б, 20, 3, 9—14; 1959, 22, 6, 488—493.
Круглов Н. А., В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, 65—75.
Круглов Н. А. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 2, 143—147; 1968, 31, 4, 395—398.
Лебедев В. П. Фармакотерапия экспериментальной спастичности. Автореф. канд. дисс. Л., 1959.
Лебедев В. П. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961а, 234—242.
Лебедев В. П. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961б, 275—281.
Лебедев В. П. Фармакол. и токсикол., 1961в, 24, 6, 654—659.
Легостев Б. И. Фармакология новых соединений морфинового ряда. Автореф. докт. дисс. Л., 1961.
Ленкевич М. М. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 22—26; 1953а, 16, 3, 3—8; 1953б, 16, 4, 4—10.
Ливанов Г. А. Препараты центрального холинолитического действия в анестезиологии. Автореф. канд. дисс. Л., 1964.
Ма Чуань-ген. Влияние нейротропных средств на различные компоненты бульбарного дыхательного центра. Автореф. канд. дисс. Л., 1963.
Ма Чуань-ген, Вальдман А. В. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, 190—215.
Машковский М. Д., Ищенко В. И. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 4, 11—19.
Мышкин Н. Н. В кн.: Фармакология боли. Тр. Свердл. мед. ин-та, в. 35. Свердловск, 1952, 36—43.
Наута У. Дж., Кейперс Г. Г. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962 13—37.
Нарикашвили С. П. В кн.: Корковая регуляция деятельности подкорковых образований мозга. Тбилиси, Мецниереба, 1968, 211—237.
Николаев М. П. Учебник фармакологии. М., 1948.
Острейко О. П. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 6, 11—16.
Орбели Л. А. В кн.: Каузалгия. Л., 1946, 7—20.
Павлов И. П. (1927). Полн. собр. трудов, т. 4. М., 1947.
Потехин С. И. Тр. об-ва русск. врачей. СПб., 1911, 78, 234—249.
Пурпура Д. В кн.: Механизмы целого мозга. М., 1963, 9—137.
Раевский К. С. Фармакол. и токсикол., 1969а, 32, 2, 134—137.
[Раевский К. С.] Rayevsky K. S. Fourth. Intern. Congr. of Pharmacology, Abstracts, Basel, 1969b, 79—80.
Ройтбак А. И. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., 1964, 164—219.
Ройтбак А. И. Биоэлектрические явления в коре больших полушарий. Тбилиси, 1955.
Ройтбак А. И. Докл. АН СССР, 1968, 182, 483—486.
Сангайло А. К. Сб. тр. Пермского мед. ин-та, в. 21. Пермь, 1942, 13—30.
Сангайло А. К. В кн.: 9 съезд Всесоюзн. об-ва физиологов, биохимиков, фармакологов. Минск, 1959, 2, 207.
Сангайло А. К. В кн.: Фармакология боли. Тр. Свердловского мед. ин-та, в. 35. Свердловск, 1962, 5—21.
Сангайло А. К. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, 84—86.

Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. М., 1949.
Сергиевский М. В. Дыхательный центр млекопитающих животных и регуляция его деятельности. М., 1950.
Сеченов И. М. Физиология нервной системы. СПб., 1866.
Синицын Л. Н. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 3, 259—266; 1962, 25, 4, 387—394.
Синицын Л. Н. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, 52—65.
Скоробогатов В. И. В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, 91—93.
Скоробогатов В. И. Журн. высш. нервн. деят., 1970, 20, 4, 577—584.
Софронов Н. С. Фармакол. и соксикол., 1956, 19, 5, 13—16.
Софронов Н. С., Федоров В. К. Журн. высш. нервн. деят., 1959, 9, 296—300.
Старобинец М. Х. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 27—30.
Сюй Бин. Фармакология промедола. Автореф. канд. дисс. Л., 1955.
Сюй Бин. Фармакол. и токсикол., 1956а, 19, 3, 33—42; 1956б, 19, 4, 3—11.
Цырлин В. А. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, 287—291.
Цырлин В. А. В кн.: Центральная регуляция кровообращения. Матер. Всесоюзн. симпоз. Л., 1970, 15.
Черниговский В. П. Интероцепторы. М., 1960.
Чугунов С. А. Клиническая электроэнцефалография. М., 1950.
Шаповалов А. И. Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 685—694.
Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1964, 57, 2, 73—77.
Экклс Дж. Физиология нервных клеток. М., 1959.
Экклс Дж. Физиология синапсов. М., 1966.
Adler T. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1963, 140, 155—161.
Adler T. K., Elliott H. W., George R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1957, 120, 475—487.
Amassian V. E. J. Neurophysiol., 1951, 14, 445—460.
Andrews H. L. Psychosom. Med., 1941, 3, 399—409.
Andrews H. L., Workmann W. J. Pharmacol. exp. Ther., 1941, 73, 99—103.
Bard Ph., Mountcastle V. B. Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Diss., 1948, 27, 362—404.
Baumgarten R. V., Baltasar K., Koepchen H. P. Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 1960, 270, 504—528.
Beattie C. W., Chernov H. I., Bernard P. S., Clenny F. H. Int. J. Neuropharmacol., 1969 8, 365—371.
Beckett A. H. J. Pharm. Pharmacol., 1956, 8, 848—859.
Beecher H. K. Am. J. Physiol., 1956, 187, 163—169.
Beecher H. Pharmacol. Rev., 1957, 9, 59—209.
Bernheim F., Bernheim M. L. C. J. Pharmacol. exp. Ther., 1936, 57, 427—436.
Biemond A. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 231—244.
Blume W. Arch. exp. Path. Pharmakol., 1927, 119, 24—30.
Bowsher D. Brain, 1957, 80, 606—622.
Brodie B. B., Shore P. A., Pletscher A. Science, 1956, 123, 992—993.
Brookhart J. M., Livingston W. K., Haugen F. P. J. Neurophysiol., 1953, 16, 634—642.
Cahen R. L., Wikler A. Yale J. Biol. Med., 1940, 10, 240—243.
Carroll M. W., Lim R. K. S. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 125, 383—403.
Casey K. L. J. Neurophysiol., 1966, 29, 727—750.
Chapman L. F., Dingman H. F., Ginzberg S. P. Brain, 1965, 88, 1011—1022.
Chapman W. P., Rose A. S., Solomon H. C. Am. J. Psychiat., 1950, 107, 221—224.
Charpentier J. C. R. Soc. Biol., 1961, 155, 1490—1494.
Charpentier J. Psychopharmacologia, 1966, 10, 126—147; 1967, 11, 95—121.

Chin J. H., Domino E. F. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 132, 74—85.
Cohen S. J., McGuigan H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1924, 23, 145.
Collins R. J., Simonton V. R. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6, 349—356.
Collins W. F., O'Leary J. L. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 619—628.
Collins W. F., Randt C. T. J. Neurophysiol., 1960, 23, 47—53.
Cook L., Bonnycastle D. D. J. Pharmacol. exp. Ther., 1953, 109, 35—44.
Cook L., Weidley E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 740—752.
Corrado A. P., Longo V. G. Arch. int. Pharmacodyn., 1961, 132, 225—269.
D'Amour F. E., Smith D. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1941, 72, 74—79.
Delgado J. M. R. J. Neurophysiol., 1955, 18, 261—275.
Delgado J. M. R. Emotions. Iowa, 1966.
Domino E. F. Ann. Rev. Pharmacol., 1962, 2, 215—250.
Eadie G. S., Bernheim F., Fitzgerald D. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1948, 94, 19—21.
Earle K. M. J. Comp. Neurol., 1952, 96, 93—112.
Eccles J. C., Kostyuk P. G., Schmidt R. F. J. Physiol., 1962, 162, 138—150.
Eckenhoff J. E., Helrich M., Hege M. J. D., Jones R. E. Surg. Gynec. Obstet., 1955, 101, 701—708.
Edwards R. E. Fed. Proc., 1959, 18, 386.
Elliott T. R. J. Physiol., 1912, 44, 374—499.
Ercoli N., Lewis M. N. J. Pharmacol. exp. Ther., 1945, 84, 301—317.
Ettinger M. J., Gero A. Arch. int. Pharmacodyn., 1966, 164, 96—110.
Foldes F. F., Erdös E. G., Baart N., Zwartz J., Zsignond E. K. Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 120, 286—291.
Fraser H. F., Harris L. S. Ann. Rev. Pharmacol., 1967, 7, 277—300.
Frommel Ed., Vincent D., Fleury C., Schmidt-Ginzkey J. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 139, 470—475.
Fujita S., Yasuhara M., Ogiu L. Jap. J. Pharmacol., 1953, 3, 27—38.
Fujita S., Yasuhara M., Yamamoto S., Ogiu K. Jap. J. Pharmacol., 1954, 4, 41—51.
Gangloff H., Monnier M. Helv. Physiol. Acta, 1955, 13, 47.
Gangloff H., Monnier M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1957, 121, 78—95.
Gaze R. M. Gordon G. Quart. J. exp. Physiol., 1955, 40, 187—194.
Gibbs F. A., Maltby G. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1943, 78, 1—10.
Goldcheider A. Über den Schmerz in physiologischer und klinischer Hinsicht, Berlin, 1894.
Goldstein L., Aldunate J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1960, 130, 204—211.
Gunne L. M. Psychopharmacologia, 1961, 2, 214—220.
Gunne L. M. Acta physiol. Skand., 1963, 58, Suppl. 204.
Haffner F. Dtsch. med. Wschr., 1929, 55, 731—733.
Hambourger W. E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1940, 69, 289.
Hano K., Kaneto H., Kakunaga T., Moribayashi N. Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 441—447.
Hardy I. D., Wolff H. G., Goodell H. J. Clin. Invest., 1940, 19, 649—657.
Harreveld, van, A., Feigen G. A. J. Neurophysiol., 1948, 11, 141—148.
Haugen F. P., Melzack R. Anesthesiology, 1957, 18, 183—195.
Heinbecker P., Bishop G. H., O'Leary J. Arch. Neurol. Psychiat. 1933, 29, 771—789.
Henderson V. E., Rice H. V. J. Pharmacol. exp. Ther., 1939, 66, 336—349.
Herken H., Maibayer D., Müller S. Arch. exp. Path. Pharmakol., 1957, 230, 313—324.
Herr F., Nyiri M., Venulet J. Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1952, 3, 199—288.
Herz A., Metyš J., Schöndorf N., Hoppe S. Arch. Pharmacol. exp. Path., 1968, 260, 143.

Hill H. E., Bell E. C., Wikler A. Arch. int. Pharmacodyn., 1967, 165, 212—226.
Hill H. E., Belleville R. E., Pescor F. T., Wikler A. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 163, 341—352.
Hill H. E., Belleville R. E., Wikler A. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1954, 86, 881—884.
Hill H. E., Belleville R. E., Wikler A. Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 73, 602—608.
Hill H. E., Kornetsky C. H., Flanary H. G., Wikler A. Arch. Neurol. Psychiat., 1952, 67, 12—19.
Himwich H. E., Rinaldi F. In: Brain mechanisms and drug action. Springfield, 1957, 15.
Houde R. W.. Wikler A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 103, 236—242.
Houde R. W., Wikler A., Irvin S. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 103, 243—248.
Hunsperger R. W., Bucher V. M. Progr. in Brain Res., 1967, 27, 103—127.
Irvin S., Houde R. W., Bennett D. R., Hendershot L. C., Seevers M. H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 101, 132—143.
Isbell H. Ann. int. Med., 1948, 29, 1003—1013.
Isbell H., Eisenman A. J., Wikler A., Frank K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1948, 92, 83—89.
Jacob J. Actualités pharmacologiques. 7 serie, 1954, 127—171.
Joel E., Arndts F. Pf.üg. Arch. ges. Physiol., 1925, 210, 280—293.
Johannesson T. Acta pharmacol. Toxicol., 1962, 19, 286—292.
Johannesson T., Woods L. A. Acta Pharmacol., Toxicol., 1964, 21, 381—396.
Jurna J. Neuropharmacology, 1965, 4, 177—183.
Keats A. S., Beecher H. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 100, 1—13; 1952, 105, 109—129.
Kelleher R. J., Morse W. H. Fed. Proc., 1964, 23, 808—817.
Kido R., Hirose K., Yamamoto K., Matsushita A. Progr. in Brain Res., 1967, 27, 365—387.
Kido R., Yamamoto K., Matsushita A. Progr. in Brain Res., 1966, 21 B, 113—149.
Knoll J., Komlos E., Porszasz J. Acta Physiol. Hyng., 1951, 2, 479—491.
Knoll J., Komlos E., Tardos L. Acta Physiol. Hung., 1953, 4, 131—140.
Komlos E., Knoll J. Acta Physiol. Hung., 1952, 3, 123—126.
Komlos E., Porszasz J., Knoll J. Acta Physiol. Hung., 1950, 1, 77—90.
Kornetsky C. J. Comp. Physiol. Psychol., 1954, 47, 130—132.
Krivoy W. A., Huggins R. A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 134, 210—213.
Leimdorfer A. Arch. int. Pharmacodyn., 1948, 76, 153—162.
Libert B., Alberts W., Perryman J. Am. J. Physiol., 1960, 198, 414—420.
Livingston W. K. Pain mechanisms. MacMillan, N. Y., 1943.
Lloyd D. P. C. J. Neurophysiol., 1943, 6, 293—315.
Lloyd D. P. C., In: Handbook of Physiology. Sec. I. Neurophysiology, v. 11, Chap. 36, 1960, 929—950.
Loeschcke H. H., Swell A., Kough R. H., Lambersten C. J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1953, 108, 376—383.
Longo V. Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Effect of drugs on the electrical activity of rabbit's brain. Amsterdam, 1962.
Luckhardt A. B., Johnson C. A. Am. J. Physiol., 1927, 83, 634—641.
Maffii G. J. Pharm. Pharmacol., 1959, 11, 129—139.
Magoun H. W., McKinley W. A. Am. J. Physiol., 1942, 137, 409—416.
Malmo R. B., Shagass Ch. Arch. Neurol. Psychiat., 1950, 63, 113—124.
Maloney A. H., Tatum A. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1930, 40, 291—304.
Manfredi M. Arch. ital. Biol., 1970, 108, 72—105.
Martin W. R., Eades C. G. Psychopharmacologia, 1967, 11, 195—223.

Martin W. R., Eades C. G., Fraser H. F., Wikler A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 144, 8—11.
Masseman J. H. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1939, 43, 315—317.
Maynert E. W., Klingman G. I. J. Pharmacol. exp. Ther., 1962, 135, 285—295.
Maynert E. W., Klingman G. I., Kaji H. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1962, 135, 296—299.
McClane T. K., Martin W. R. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6, 89—98.
McKenzie J. S. EEG Clin. Neurophysiol., 1964, 17, 428—431.
McKenzie J. S., Beechey N. R. EEG Clin. Neurophysiol., 1962, 14, 501—519.
Mehler W. R., Feferman M. E., Nauta W. J. Brain, 1960, 83, 718—750.
Mellett L. B., Woods L. A. In: Progr. in Drug Research. v. 5, Basel, Switzerland, 1963.
Melzack R., Stotler W. A., Livingston W. K. J. Neurophysiol., 1958, 21, 353—367.
Melzack P., Wall P. D. Science, 1965, 150, 971—979.
Mendell L. M. Exp. Neurol., 1966, 16, 316—332.
Mendell L. M. Wall P. D. J. Physiol., 1964, 172, 244—294.
Metyš J., Metyšova J., Wagner N., Schöndorf N., Herz A. Arzmeimittel-Forschung, 1969, 19, 432—433.
Mitchell C. L., Killam K. F. Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 383—395.
Molinengo L. Psychopharmacologia, 1964, 6, 347—367.
Molinengo L., Ricci-Gamalero S. Psychopharmacologia, 1970, 17, 34—48.
Monnier M., Nosal Gl., Raduoco-Thomas C. In: The assessment of pain in man and animals. London, 1962, 144—155.
Morin F. Am. J. Physiol., 1953, 172, 483—496.
Mule S. J., Woods L. A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1962, 136, 232—241.
Needham C. W., Dila C. J. Brain Res., 1968, 11, 258—293.
Ngai S. H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 131, 91—99.
Ogiu K., Takagi H., Matsumura M., Yanai A. Jap. J. Pharmacol., 1955, 5, 48.
Pearl J., Harris L. S., Fitzgerald J. J. Arch. int. Pharmacodyn. 1966, 161, 359—363.
Pearson A. A. Arch. Neurol. Psychiat., 1952, 68, 515—529.
Petras J. M. Experientia, 1968, 24, 1045—1047.
Poggio G. F., Mountcastle V. B. Bull. Johns. Hopk., Hosp., 1960, 106. 266—316.
Pomeranz B., Wall P. D., Weber W. V. J. Physiol., 1968, 199, 511—532.
Porszasz J., Knoll J., Komlos E. Acta Physiol. Hung., 1951, 2, 469—477.
Purpura D. P. J. Neurophysiol., 1955, 18, 246—260.
Raduoco-Thomas S., Raduoco-Thomas C., Le Breton E. Arch. exp. Path., Pharmakol., 1957, 232, 279—281.
Ralston H. J. Z. Zellforsch., 1965, 67, 1—23.
Ranson S. W. Brain, 1915, 38, 381—389.
Ranson S. W., Billingsley P. R. Am. J. Physiol., 1916, 40, 571—584.
Rexed B. J. Comp. Neurol., 1954, 100, 297—380.
Reynolds A., Randall L. Morphine and allied drugs. Toronto, 1957.
Rickenbach K., Meier R. Helv. physiol. Acta, 1948, 6, 863—874.
Roberts W. W. J. Comp. Physiol. Psychol., 1958, 51, 391—399.
Rose M., Rose S. J. Psychol. Neurol., 1933, 45, 264—276.
Ruch T. In: Textbook of physiology. Philadelphia, 1955, 302—327.
Salva de S. J., Oester Y. T. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 124, 255—262.
Schaumann O. Handb. exp. Pharmacol. Ergänzungswerk., Berlin, 1957.
Schaumann W. Arch. exp. Path. Pharmak., 1958, 233, 112—124; 1959, 237, 299—240.
Schneider J. A. Proc. Soc. exp. Biol., 1954, 87, 614—615.
Segal M., Deneau G. A. Fed. Proc., 1962, 21, 327.
Selzer M., Spencer W. A. Brain Res., 1969, 14, 349—366.
Silvestrini B., Longo V. G. Experientia, 1956, 12, 436—437.

Simon A. K., Eddy N. B. Am. J. Psychol., 1935, 47, 597—613.
Sinclair D. C. Brain, 1955, 78, 584—614.
Skultety F. M. Arch. Neurol., 1963, 8, 608—620.
Sloan J., Eisenman A. J., Brooks J. W., Martin W. R. Fed. Proc., 1962, 21, 326.
Slaughter D., Lackey R. W. Proc. Soc. exp. Biol., 1940, 45, 8—10.
Slaughter D., Munsell D. N. J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 68, 104—112.
Soulairac A., Gottesmann Cl., Charpentier J. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6, 71—81.
Spiegel E. A., Kletzkin M., Szekeley E. G. J. Neuropath. exp. Neurol., 1954, 13, 212—220.
Stotler A., Kerr D. I. B. Anat. Rec., 1955, 121, 418.
Straw R. N., Mitchel C. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 146, 7—15.
Sweet W. H. In: Handbook of physiology, Sect. I, Neurophysiology, v. 1, 1959, 459—506.
Szentagothai J. J. Comp. Neurol., 1964, 122, 219—240.
Szentagothai J., Kiss T. Arch. Neurol., Psychiat., 1949, 62, 734—744.
Szerb J. C., McCurdy D. H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1956, 118, 446—450.
Takagi H., Ishida R. Jap. J. Pharmacol., 1965, 15, 19—29.
Takagi H., Matsumura M., Yanai A., Ogiu K. Jap. J. Pharmacol., 1955, 4, 176—187.
Takagi H., Nakama M. Jap. J. Pharmacol., 1966, 16, 483—484.
Takagi H., Takashima T., Kimura K. Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 149, 484—492.
Tardos L., Jobbagyi Zs. Acta physiol., Hung., 1958, 13, 172—178.
Teschemacher H. J., Schubert P., Kreutzberg G. W., Herz A. Arch. Pharmacol. exp. Path., 1968, 260, 211—212.
Tokizane T. In: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. Paris, 1965, 151—185.
Tripod J., Gross F. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1957, 15, 105—116.
Urabe M., Tsubokawa T., Watanabe Y. Jap. Physiol., 1966, 16, 421—435.
Verhave T., Owen J. E., Robbins E. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 125, 248—251.
Vernier V. G., Boren J. J., Knapp P. G., Malis J. L. Fed. Proc., 1961, 323.
Vogt M. J. Physiol., 1954, 123, 451—481.
Vogt M. Pharmacol. Rev., 1959, 11, 483—489.
Wagman J. H., Price D. D. J. Neurophysiol., 1969, 32, 803—817.
Wall P. D. J. Physiol., 1962, 164, 508—526.
Wall P. D. Progr. in Brain Res., 1964, 12, 96—118.
Wall P. D. J. Physiol., 1967, 188, 403—423.
Wall P. D. Anesthesiology, 1968, 28, 46—53.
Way E. L., Shen Fu-Hsiung, Loh H. H. Fourth Intern. Congr. of Pharmacology. Abstractn. Basel, 1969, 85.
Weddell G., Sinclair D. C., Feindel W. H. J. Neurophysiol., 1948, 11, 99—109.
Weiss B., Latties V. G. J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 143, 169—173.
Weitzman E. D., Ross G. S. Neurology, 1962, 12, 264—272.
White J. C., Sweet W. H., Pain: its mechanisms and neurosurgical control. Springfield, 1955.
Wickelgren B. G. J. Neurophysiol., 1967, 30, 1424—1438.
Wikler A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1944, 80, 167—187.
Wikler A. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1945, 58, 193—196.
Wikler A. Fed. Proc., 1945, 4, 141.
Wikler A. Am. J. Physiol., 1948, 105, 329—338.
Wikler A. Pharmacol. Rev., 1950, 2, 435—506.
Wikler A. Proc. Soc. exp. Biol., 1952, 79, 261—265.
Wikler A. J. Nerv. Ment. Dis., 1954, 120, 157—175.
Wikler A. The relation of psychiatry to pharmacoloqy. Baltimore, 1957.

Wikler A., Altschul S. J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 98, 437—446.
Wikler A., Frank K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1948, 94, 382—400.
Wikler A., Goodell H., Wolff H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1945, 83, 294—299.
Wikler A., Masserman J. H. Arch. Neurol. Psychiat., 1943, 50, 401—404.
Winter Ch. A. In: Analgetics. N. Y., 1965, 2, 9—74.
Wolff H. G., Goodell H. Proc. Ass. Res. Nerv. Dis., 1943, 23, 434—448.
Wolff H. G., Hardy J. D. Physiol. Rev., 1947, 27, 167—199.
Wolff H. G., Hardy J. D., Goodell H. J. Clin. Investig., 1940, 19, 659—680.
Yamatsu K., Takagi H. Jap. J. Pharmacol., 1966, 16, 225—227.
Young D. C., van der Ploeg R. A., Featherstone R. M., Gross E. C. J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, 114, 33—37.
Zotterman Y. Acta Med. Scand., 1933, 80, 185—242.

Neuropharmacology of narcotic analgetics

By *A. V. Valdman*

The monograph is concerned with the mechanism of the action of narcotic analgetics. The ten-years experimental investigation of the author dealing with the study of the influence of analgetics on the various levels of the CNS are summarised. The new point is that of the presentation of the problem from the position of the action of analgetics upon the different functional-and-morphological systems of the brain and the spinal cord, separate neurones and morphological substrates of the nervous system, afferent systems and central regulation of physiological processes.

Section I of the monograph embraces the action of analgetics on segmentary formations being the primary substrates of the afferent impulses perception. Electrophysiological data pertaining to the pharmacological action of analgetics upon neurones of substancia gelatinosa which participate in the afferent input control, reflectory reactions, interrelationschips of afferent inflows of various modalities are presented.

Section II reviews the data on the influence of analgetics upon the conduction by specific and diffuse afferent systems which are concerned with the „primary" and „secondary" pain, reticular units and ascending effects of the reticular formation, evoked potentials of the assotiative and projective areas of the cerebral cortex.

Section III summarises the data on the action of analgetics on perception of pain and painful reactions. The effect of analgetics on different components of pain-produced reaction are analysed in detail, the importance of diencephalic and limbic structures in the formation of pain-suggestive reaction being shown.

Section IV covers the material on anticholinesterase potence of analgentics and their action on cathecholamine metabolism. The possible importance of these biochemical properties in some pharmacological aspects of analgetics is discussed.

Section V deals with the experimental study of the action of analgetics on the respiratory center including the activity of „primary" respiratory units, different types of evoked respiratory reactions brought about the activation of various components of the respiratory centre, humoral and reflectory influence on the respiratory center.

This comprehensive neurophysiological reviews of the mechanism of the action of analgetics is original and firstly presented in such aspect.

The book is illustrated with 74 pictures, and 25 tables, the bibliography contains 328 references.

80548

МАССОВАЯ БИБЛИОТЕКА
№ 167
Советского района

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 3

Глава I. Действие анальгетиков на сегментарном уровне
Основные анатомо-физиологические данные об организации путей проведения болевой чувствительности на сегментарном уровне 9
Влияние анальгетиков на соматические рефлекторные реакции сегментарного уровня 19
Влияние анальгетиков на различные типы тормозных реакций сегментарного уровня 33
Влияние анальгетиков на висцеральные и висцеромоторные реакции сегментарного уровня 42
Влияние анальгетиков на электрическую активность различных типов вставочных нейронов 54

Глава II. Действие анальгетиков на надсегментарном уровне 66
Пути проведения «первичной» и «вторичной» боли . . —
Влияние анальгетиков на проведение возбуждения по специфической афферентной системе 73
Влияние анальгетиков на распространение «болевого» возбуждения в супраспинальных структурах 76
Влияние анальгетиков на диффузные афферентные системы 82
Влияние анальгетиков на биоэлектрические процессы мозга 99

Глава III. Действие анальгетиков на интегративные механизмы 110
Основные механизмы и уровни интеграции восприятия боли и болевых реакций . . . . . —
Экспериментальное изучение действия анальгетиков на эмоциональные компоненты болевой реакции 113
Влияние анальгетиков на модулирующие влияния палеокортикального уровня регуляции эмоционального поведения 131
Влияние анальгетиков на условнорефлекторные реакции 141

Глава IV. Анальгетики и медиаторные системы мозга . . 157
Антихолинэстеразные свойства анальгетиков и анальгезия . . . . . —
Влияние на обмен моноаминов и связь с явлениями абстиненции и анальгезией 162

Глава V. Влияние анальгетиков на регуляцию дыхания 171
Влияние анальгетиков на функцию «первичных» дыхательных нейронов . . . . . —
Влияние анальгетиков на эффекты активации «вторичных» дыхательных нейронов 186
Влияние анальгетиков на дыхательные реакции, вызванные стимуляцией блуждающего нерва 194

Заключение 204

Литература 213

Артур Викторович Вальдман

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Редактор Ю. Г. Бобков
Переплет художника В. К. Пахрицина
Художественный редактор А. И. Приймак
Технический редактор Э. П. Выборнова
Корректор Т. Е. Макарова

Сдано в набор 13/VI 1972 г. Подписано к печати 31/VII 1972 г. Формат бумаги 60×90 1/16. Печ. л. 14,0. Бум. л. 7,0 Уч.-изд. л. 15,38. ЛН-79. Тираж 3000 экз. М-51399. Цена 1 р. 75. Заказ № 1423 Бумага типографская № 2.

Издательство „Медицина", Ленинградское отделение. 192104 Ленинград. ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 4 Главполиграфпрома Государственного Комитета Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфиии и книжной торговли
Социалистическая, 14.

1р.75к.

МЕДИЦИНА·1972

А.В. ВАЛЬДМАН НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ